Docteur Anne-Marie POCHULU
née DARRIEUX-JUSON
née le 31 octobre 1933 à BAYONNE (B.-P.)

1970 N° 186

Thèse Médecine Bordeaux
Soutenue le 19 octobre 1970

THÉSAURISMOSE CORNÉENNE

par

« CORDARONE »

INTÉGRITÉ SÉMIOLOGIQUE des AUTRES STRUCTURES OCULAIRES

DÉDUCTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES et PROPHYLACTIQUES

IMPRIMERIE G. SAUTAI & FILS
31, Rue de la Paix
TALENCE-BORDEAUX

1970

ERRATA

LIRE :

Page 13, 26e ligne : supprimer les parenthèses
Page 18, 11e ligne : (Ligne d'HUDSON STAHLI)
Page 20, 7e ligne : STAHLI
Page 38, 3e ligne : suivie pour atteinte maculaire
Page 55, 17e ligne : DEODATI
Page 55, avant-dernier paragraphe : BABEL et STANGOS — LEYDER — BABEL et STANGOS
Page 63, 15e ligne : activation neutronique en présence d'un étalon d'iode
Page 69, 26e ligne : « pigments d'usure » ou lipofuscines
Page 69, 28e ligne : (ESSNER E. et NEVIKOFF A. B., 1960)
Page 70, 5e ligne : (STOECKENIUS, W., 1962).
Page 71, 8/9e ligne : (DE DUVE C. et WATTIAUX R. 1966)
Page 71, 17e ligne : FABRY
Page 75, 9e ligne : circulation sanguine péri-limbique
Page 75, 21e ligne : J. FRANÇOIS
Page 76, 30e ligne : (BLOIS)
Page 81, 15e ligne : par BABEL et Coll. (1969).
Page 82, 20e ligne : l'étude de BABEL et STANGOS
Page 100 :

VÉRIN Ph. — Discussion Communication Perdriel G., Chevaleraud J. Société d'Ophtalmologie de Paris. Réunion du 17 janvier 1970. *Bull. Soc. Ophtal.*, France, 1970. 70.1.

VÉRIN Ph. — Discussion Communication Legrand J. & Coll. Réunion Société d'Ophtalmologie de l'Ouest. Angers, 26 avril 1970. A paraître, in *Bull. Soc. Ophtal.*, France, 1970.

Page 101 :

YPERMAN Jehan. — La chirurgie de Maître Jehan Yperman. Trad. par le Docteur De Metf. *Ed. Hippocrate*, Paris, 7, rue des Grands-Degrés, 1936.

BIBLIOGRAPHIE A COMPLÉTER avec :

DE DUVE C. et WATTIAUX R. — Functions of lysosomes. *Ann. Rev. Physiol.*, 1966, 28, 435-492.

ESSNER E. et NOVIKOFF A.-B. — Human hepatocellular pigments and lysosomes. *J. ultrastruct. Res.*, 1960, 3, 374-391.

STOECKENIUS W. — The molecular structure of lipid-water systems and all membrane models studies with electron microscopy. The interpretation of ultrastructure. Symposia of the International Society for Cell Biology. *Ed. Harris*, 1962, I, 349-367.

TOUSSAINT D. et POHL S. — Aspect histologique et ultrastructure des dépôts cornéens dus au chlorhydrate d'amiodarone. *Bull. Soc. belge Ophtal.*, 1969, 153, 675-686.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543911_0020

DOYENS HONORAIRES : MM. G. PORTMANN, R. SIGALAS, F. TAYEAU.
ASSESSEURS : MM. J. MASQUELIER, J. RIVIERE, Cl. BERAUD.
DOYEN : M. H. BRICAUD.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. CHARRIER, DUBREUIL, CREYX, DARGET, R. SIGALAS, G. PORTMANN, M. RIVIERE, R. GIRARD, C. PIFFAULT, R. FABRE, R. DUFOUR, P. FOURMENT, E. AUBERTIN, X. J. DUBECQ, L. MASSE, A. LACHAPELE, G. VITTE, J. DESPONS, G. DUBOURG, P. DELMAS-MARSALET, A. RIGAUD.

MAITRE DE CONFERENCES AGREGE HONORAIRE : M. BERGER.

PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.	
P. DERVILLÉE	Médecine légale et Médecine du travail.
R. MANDOUL	Zoologie et parasitologie.
R. CASTAGNOU	Toxicologie et hygiène appliquée.
J. REBOUL	Carcinologie.
P. MESNARD	Chimie organique et Chimie analytique.
R. GRANDPIERRE	Physiologie.
P. BROUSTET	Clinique médicale cardiologique.
F. TAYEAU	Biochimie médicale A.
G. MAYER	Histologie et embryologie.
P. BLANQUET	Physique nucléaire appliquée et radiobiologie.
R. SARIC	Clinique médicale.
L. POUYANNE	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.
J.-J. DUBARRY	Hydro-climatologie thérapeutique et clinique des maladies de l'appareil digestif.
F.-J. TRAISSAC	Clinique thérapeutique.
R. MAHON	Clinique d'accouchements.
R. PAUTRIZEL	Immunologie et biologie parasitaire.
Mlle G. ROUGIER	Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports.
G. MOUSTARDIER	Bactériologie.
E. BESSIÈRE	Clinique ophtalmologique.
H. LEGER	Anatomie pathologique.
J. MASQUELIER	Matière médicale.
G. MORETTI	Clinique médicale propédeutique et médecine tropicale.
N	Clinique oto-rhino-laryngologique.
P. LAUMONIER	Clinique chirurgicale pleuro-pulmonaire.
J. LENG-LÉVY	Clinique médicale et des maladies infectieuses.
R. LETAC	Pathologie et recherche chirurgicales.
R. QUILICHINI	Pharmacie galénique.
E. NEUZIL	Biochimie médicale B.
R. STOLL	Biologie.
J. LANGE	Clinique urologique.
P. FRÉOUR	Hygiène et Clinique de pneumophtisiologie.
J. FAURE	Médecine expérimentale et physiopathologie.
N	Clinique chirurgicale des maladies cardiaques.
J. VILLAR	Clinique gynécologique.
P. LE COULANT	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
M. BERGOUIGNAN	Clinique neurologique.
J. DUHAMEL	Physique médicale et pharmaceutique.
R. BABIN	Pharmacie chimique.
H. CHOUSSAT	Pathologie médicale.
L. CHASTRUSSE	Clinique obstétricale.
P. VERGER	Clinique médicale des maladies des enfants.
F. LAPORTE	Chirurgie générale.
R. TINGAUD	Clinique chirurgicale.
H. LAUBIE	Botanique et cryptogamie.
Cl. RICHIR	Anatomie pathologique.
R. GOLSE	Chimie générale et Chimie minérale.
J. BAILENGER	Zoologie et biologie animale.
J.-Cl. COLLETER	Chimie analytique.
H. BRICAUD	Médecine générale.
P. BENOIT	Clinique odonto-stomatologique.
Cl. MARTIN-DUPONT	Clinique néphrologique.
CANELLAS	Pharmacodynamie et hydrologie.
R. CANIVENC	Histologie.
G. DELORME	Electroradiologie.
J. DEPAULIS	Sémeiologie chirurgicale.
J. RIVIÈRE	Sémeiologie médicale.

PROFESSEURS TITULAIRES (suite)

MM.	
H. DULONG DE ROSNAY ...	Bactériologie.
R. CROCKETT	Chimie organique et chimie analytique.
R. DARMAILLACQ	Chirurgie générale.
H. POUYANNE	Clinique neuro-chirurgicale.
R. CASTAING	Réanimation respiratoire et anesthésiologie.
L. DOUTRE	Clinique chirurgicale A.
R. MARAUD	Histologie et embryologie.
H. CABANIÉ	Anatomie.

PROFESSEUR ASSOCIÉ

A. BAGHDIANTZ	Physique et chimie (Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

J. DAVID-CHAUSSÉ	Médecine générale.
J. MARQUEVIELLE	Biochimie médicale.
M. BLANC	Neuro-psychiatrie.
Cl. MASSÉ	Chirurgie générale.
P. DU PASQUIER	Bactériologie.
J. STAEFFEN	Médecine générale.
J.-P. DUBECQ	Obstétrique.
G. NEVERRE	Physiologie.
J. MEUNIER	Histologie.
A. SERISÉ	Hygiène.
P. FERRET-BOUIN	Physique médicale.
J. VIDEAU	Anatomie.
P. BLANCHOT	Médecine générale.
P. LOISEAU	Neuro-psychiatrie.
Cl. VRIGNAUD	Physique pharmaceutique.
P. SOURREIL	Dermato-vénéréologie.
Cl. BÉRAUD	Thérapeutique.
Mlle S. LARCEBAU	Toxicologie.

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

MM.	
P. BIRBIS	Chirurgie générale.
R. JENSEN	Chimie biologique.
J. BROUSSIN	Electroradiologie.
R. TESSIER	Pneumo-phtisiologie.
Mme J. SÉCHET	Biochimie médicale.
C. LAGARDE	Carcinologie.
H. LAZARINI	Médecine légale et Médecine du travail
J. SOUMIREU-MOURAT	Obstétrique.
G. CABANIEU	Médecine générale.
R. LE LOURD	Pneumo-phtisiologie.
L. COURAUD	Chirurgie générale.
J. BENTÉGEAT	Hématologie.
J. ROQUEBERT	Pharmacodynamie.
L. ARNÉ	Médecine générale et thérapeutique.
Cl. MARTIN	Pédiatrie.
R. BAUTE	Cryptogamie.
V. DARGELOS	Microbiologie.
M. GADRET	Chimie analytique.
C. WONE	Médecine générale et thérapeutique.
J. JULIEN	Médecine générale et thérapeutique.
J.-J. BATTIN	Pédiatrie.
M. DALLOCCHIO	Cardiologie et maladies vasculaires.
J. AUBERTIN	Maladies infectieuses
P. VÉRIN	Ophtalmologie.
M. GOT	Neuro-chirurgie.
J. TAVERNIER	Electrocardiologie : diagnostic et thérapeutique.
J. VINCENT	Physiologie et explorations fonctionnelles.
L. CHEVAIS	Anesthésiologie.
G. GILLARDEAU	Anesthésiologie.
J. HONTON	Orthopédie et traumatologie.
M. BOMBART	Orthopédie et traumatologie
A. HUGUES	Cancérologie.

UNIV. LEIDEN

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS (suite)

MM.	
M. SABATHIÉ	Anesthésiologie.
E. JOUZIER	Chimie biologique (Pharmacie).
F. COUSTOU	Législation et déontologie pharmaceutique.
P. AUMONIER	Pharmacie galénique.
A. BROUSTET	Médecine interne.
J.-L. LATAPIE	Médecine interne.
B. LENG	Médecine interne.
J. PACCALIN	Thérapeutique, réanimation médicale, rééducation fonctionnelle et hydrologie.
J.-M. CAILLE	Radiologie.
P. BESSE	Cardiologie.
M. APARICIO	Néphrologie.
Mme C. BEYLOT	Dermato-Vénéréologie.
J.-M. GUILLARD	Pédiatrie, génétique médicale.
J. PERISSAT	Chirurgie générale.
D. LANGE	Urologie.
F. COHADON	Neuro-chirurgie.
Mme M.-J. LE REBELLER	Ophtalmologie.
F.-X. MICHELET	Stomatologie.
J.-Cl. ROQUES	Biophysique.
A. CASSAIGNE	Biochimie.
J. ROZIER	Physiologie.
J. DANGOUMAU	Pharmacologie.
J. TRIBOULEY	Parasitologie.
G. DELMON	Anatomie pathologique.

MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

J. MOULINIER	Hématologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

J.-P. CALAMEL	Chirurgie générale.
L. TEXIER	Dermato-syphiligraphie.
R. GENESTE	Orthopédie.
F. FONTAN	Chirurgie générale.
J. LASSERRE	Orthopédie.

AGRÉGÉS LIBRES :

G. FAUGÈRE	Obstétrique.
M. L'ÉPÉE	Médecine générale.
L. CORCELLE	Ophtalmologie.
M. PORTMANN	Oto-rhino-laryngologie.
F. BALLANGER	Urologie.

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES :

P. BONJEAN	Anatomie.
M. LAHOURCADE	Parasitologie.
M. SENTENAC	Anatomie.
L. PINSON	Oto-rhino-laryngologie.
P. ESCHAPASSE	Physique médicale.

L'Attaché d'administration universitaire, chef des Services administratifs :
Madame M. C. CHAPENOIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

Docteur Anne-Marie POCHULU
née DARRIEUX-JUSON

N° 186

THÉSAURISMOSE CORNÉENNE

par

« CORDARONE »

INTÉGRITÉ SÉMIOLOGIQUE des AUTRES STRUCTURES OCULAIRES

DÉDUCTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES et PROPHYLACTIQUES

IMPRIMERIE G. SAUTAI & FILS
31, Rue de la Paix
TALENCE-BORDEAUX

1970

A MON MARI — A MON BEAU-FILS

Avec toute ma tendresse.

A MES PARENTS

Qui m'inculquèrent les principes de travail et d'honneur, en témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MES SŒURS

A MON FRERE

Avec mes affectueuses pensées.

A MES BEAUX-PARENTS

En témoignage de mes sentiments très affectueux.

AU DOCTEUR JEAN PEYRESBLANQUES

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma sincère et affectueuse reconnaissance.

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A NOS JUGES :

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. CORCELLE

Agrégé libre d'Ophtalmologie
Ophtalmologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Officier des Palmes Académiques
Médaille de la Reconnaissance française

Hommage respectueux.

A MADAME LE DOCTEUR M.-J. LE REBELLER

Maître de Conférences agrégé d'Ophtalmologie
Ophtalmologiste des Hôpitaux

Avec toute notre gratitude pour l'accueil bienveillant qu'elle nous a témoigné.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Ph. VERIN

Maître de Conférences agrégé d'Ophtalmologie
Ophtalmologiste des Hôpitaux

Nous sommes heureux de vous compter parmi nos juges.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. BESSIERE

Professeur de Clinique ophtalmologique
Ophtalmologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce travail.

Nous vous prions de bien vouloir accepter l'assurance de notre profond respect.

AVANT - PROPOS

Il est présomptueux à un postulant de présenter un travail personnel et les thèses sont souvent le reflet d'un service ou d'une école. Notre travail est le reflet et la suite de la réunion de la Société d'Ophtalmologie de Bordeaux, en octobre dernier où aux observations rapportées par DEODATI, BEC, CUQ et VERGNES ; PEYRESBLANQUES, VERIN, FAU, se développait une discussion très dense sous la présidence du Professeur BESSIERE. Cette étude n'a pu être établie que grâce à l'aide de nombreux ophtalmologistes de la région. Le Professeur ROBIN de Limoges, le Docteur FAU, ophtalmologiste de l'Hôpital de Bergerac ; le Docteur BERRONDO, ophtalmologiste de l'Hôpital de Bayonne ; le Docteur MONOD, ophtalmologiste de l'Hôpital de Saintes ; le Docteur MONTOUX, de Bordeaux ; les Docteurs DURIEZ et PEYRAT de Bordeaux, le Docteur Catherine VIAUD de Bordeaux, le docteur COLLIER de Pau et le Docteur PEYRESBLANQUES, ophtalmologiste de l'Hôpital de Dax de qui nous tenons ce sujet. Cette étude tient compte de différents travaux de l'école bordelaise, de la clinique ophtalmologique du Professeur BESSIERE. Sans tous ces appuis ce travail n'aurait pu avoir lieu et nous les prions de vouloir bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Aux environs de l'an 1300, Maître Jehan YPERMAN, chirurgien à Ypres, écrivait dans sa « Chirurgie » à propos des taches oculaires :

La première espèce de tache qui se présente sous forme d'un petit grain de sable sur la cornée, ne sera traitée, ni à l'aide d'un médicament purgatif, ni à l'aide de poudres, ni à l'aide de collyres, ni à l'aide de lactuaires, ni à l'aide de cautérisations, qui tous sont plutôt nuisibles ; mais on les traitera par le remède suivant :

Prenez vingt baies bien mûres de ronces et écrasez-les finement, prenez aussi deux litres de bon vin blanc et mettez ces deux ingrédients ensemble dans un vase neuf ; ajoutez-y une poignée de feuilles de rue, une demi-livre de pierre d'albâtre, six onces de semences de fenouil et une livre et demie d'huile de roses. Les parties pulvérisables seront triturées et le tout sera alors bouilli avec le vin blanc dans un vase neuf, sur un petit feu jusqu'à presque évaporation du vin. Ceci fait, prenez de la camomille sèche ou verte, quatre onces ; des fleurs de camomille bien pulvérisées et de la cire nouvelle, une once ; mêlez-les bien avec les autres substances et bouillez-les un peu, ajoutez-y alors le blanc de six œufs, mêlez encore bien et puis passez-les à travers un linge propre. Ce qui y passera, s'appelle l'onguent précieux.

De cet onguent précieux frottez le front et les tempes du malade jusqu'aux sourcils, et sans autres remèdes, cette tache guérira.

Malgré sa complexité, cette thérapeutique était inefficace, mais bien anodine au regard de notre pharmacopée moderne.

Aujourd'hui nous utilisons des substances d'une remarquable efficacité, qui, par contre, ont certains inconvénients, sur la sphère oculaire en particulier. C'est le cas de l'Amiodarone (ou « CORDARONE »), nouvelle médication antiangoreuse à laquelle est consacré ce travail et qui donne les « taches » de thésaurismose cornéenne.

Tout récemment M^me^ PESME-ROCHET étudiant elle aussi à propos d'un nouvel antituberculeux l'ETHAMBUTOL, les répercussions générales de la thérapeutique, écrivait avec beaucoup de pertinence :

Malheureusement, ces drogues dans certaines conditions, peuvent entraîner l'apparition de troubles très graves. Ceux-ci peuvent toucher l'individu dès l'état embryonnaire (accidents dus à la thalidomide), s'observer au décours de traitements pour des affections gravissimes (polychimiothérapie des tumeurs malignes) et lors de traitements ambulatoires pour des affections bénignes (stalinon). Si, dans ce dernier cas, il est justifié de supprimer toute thérapeutique nocive suivant le vieil adage : « Primum non nocere », il est des affections où l'on est amené à devoir choisir entre un risque vital et la perte de quelques possibilités fonctionnelles d'un organe (hypoacousie, voire surdité, lors d'un traitement prolongé à la streptomycine).

L'ophtalmologie n'a pas échappé aux conséquences fâcheuses de la science pharmacologique.

— Les atteintes sont localisées à la cornée : dépôts de sels, de métaux (chryséosose, argyrose) et surtout actuellement dépôts dus aux antipaludéens de synthèse plus récemment à l'amiodarone.

— Les cataractes d'origine médicamenteuse sont plus rares. Le dinitrophénol n'est plus guère utilisé dans le traitement de l'obésité. Le triparanol (Mer 29) a été retiré du marché ; quant aux cataractes dues aux corticoïdes, elles sont longtemps minimes et ne surviennent qu'après des traitements très prolongés.

— La choriorétine peut, elle aussi, souffrir de l'agression thérapeutique. En dehors des accidents brutaux dus à la quinine prise à doses massives, ce sont surtout les antimalariques de synthèse qui sont responsables de rétinopathies initialement localisées à la macula, puis qui se généralisent à l'ensemble de la rétine.

— De nombreuses médications peuvent déterminer l'apparition de névrites optiques.

Elles ont été décrites au cours de traitements au long cours par certains antibiotiques (chloramphénicol et exceptionnellement streptomycine). Les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase déclenchent des accidents au niveau du nerf optique à des doses élevées au décours de traitements d'une durée supérieure à six mois. Des accidents du même ordre ont été décrits lors des cures de désintoxication éthylique (par la prise de disulfirame). Les arsenicaux pentavalents ont provoqué des névrites optiques graves laissant des séquelles importantes. On citera aussi pour mémoire le désastre du stalinon.

Nous serons volontairement concis pour présenter le Cordarone.

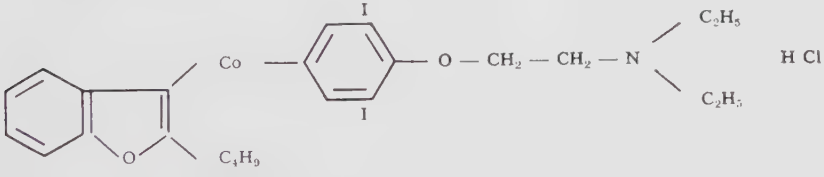

Fig. 1. — Formule de l'Amiodarone.

L'Amiodarone désigne le chlorhydrate de butyl-2 (diéthylamino-2-éthoxy)-4 diiodo-3,5 benzoyl-3 benzofuranne (fig. 1). Récemment introduit sur le marché français, ce médicament constitue de l'avis des cardiologues, une excellente thérapeutique de l'insuffisance coronarienne.

Pour beaucoup (ce traitement est irremplaçable) puisqu'il permet à des angineux présentant des crises subin-

trantes d'avoir une activité pratiquement normale (FACQUET, REYMOND).

Les différents modes d'action expliquent l'action bénéfique de ce produit :

1° Il diminue le travail du cœur par réduction des résistances artérielles périphériques.

2° Il accroît l'irrigation du territoire coronaire.

3° Il entraîne parallèlement une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde, tout en augmentant ses réserves énergétiques.

4° Il freine, sans les bloquer, les récepteurs adrénergiques α et β. Il protège ainsi le cœur de l'hyperstimulation adrénergique, source d'hypertension artérielle, de tachycardie et de surconsommation d'oxygène.

Quand le stockage de l'amiodarone dans l'organisme atteint un certain seuil, son excrétion, au début inférieure à l'absorption, vient à la compenser. Cet équilibre excrétion-absorption s'établit en un mois environ. Après arrêt du traitement l'élimination sera longue ; elle est estimée à 7 mois, ce délai augmentant progressivement avec la durée de l'administration.

Ainsi l'amiodarone, présentée en comprimés dosés à 200 mg de produit actif, est-il une médication anti-angineuse de choix, très maniable, de très faible toxicité. Les doses thérapeutiques habituelles s'échelonnent de 200 à 600 mg par jour.

Une seule ombre à ce tableau, l'amiodarone peut provoquer l'apparition de dépôts cornéens. Ces manifestations sont appelées à être d'autant plus souvent observées que le

médicament est efficace. Il importe donc que généralistes, cardiologues et ophtalmologistes en soient informés et que le point soit fait sur les désordres cornéens et les dégâts potentiels. Nous suivrons le plan suivant :

PLAN

I. — Analyse chronologique de la littérature sur la thésaurismose cornéenne par Cordarone.

II. — Observations et statistiques personnelles.

III. — Discussion synthétique sur l'atteinte cornéenne.

IV. — Examens complémentaires spécifiques de la thésaurismose.

V. — Bilan ophtalmologique extra-cornéen et Cordarone.

VI. — Déductions prophylactiques.

VII. — Conclusions.

Thésaurismose par Amiodarone (Stade II)

I. — *ANALYSE CHRONOLOGIQUE DE LA LITTERATURE SUR LA THESAURISMOSE CORNEENNE PAR CORDARONE.*

La première observation de thésaurismose cornéenne a été faite en 1967 par le Docteur NEGRE. En novembre de la même année, JOSEPH et M^me^ NIVET ont confirmé cette possibilité. Du point de vue clinique nous empruntons à DEODATI, BEC, CUQ et VERGNES la description clinique.

« Les dépôts cornéens doivent être recherchés systématiquement au biomicroscope ; dans une de nos observations ils étaient cependant visibles à l'œil nu...

» Ils se localisent essentiellement dans l'espace interpalpébral au-dessous de l'aire pupillaire, à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur de la surface cornéenne. Leur couleur nous est toujours apparue jaune brun, d'autant plus brun que les dépôts sont importants et concentrés.

» Au début du traitement, les opacités punctiformes se condensent en une ligne horizontale ou légèrement oblique parfaitement comparable à une ligne d'HUDSON STAHLI.

» Ce stade ne peut bien entendu être observé qu'après un examen soigneux au biomicroscope. Il nous est apparu dans la totalité de nos observations précoces.

» La localisation, la couleur, toutes les caractéristiques de ces dépôts cornéens au début sont ceux de la ligne d'HUDSON STAHLI. Aussi nous semble-t-il que la constatation d'une telle image cornéenne doit être interprétée actuellement comme une thésaurismose médicamenteuse possible et les recherches cliniques orientées dans ce sens.

» L'imprégnation se poursuivant, les dépôts s'organisent en lignes centrées sur un point d'où elles irradient en stries ou en tourbillon s'étendant parfois jusqu'au limbe. L'image

obtenue étant alors tout à fait comparable à la matérialisation des lignes de force d'un champ magnétique par de la limaille d'acier.

» L'observation de l'épithélium en dehors de la fente lumineuse montre une infiltration diffuse, légère, entraînant un très fin et très léger trouble de la surface cornéenne.

» La densité de ces images est variable, son appréciation sujette à variations subjectives ; après WATILLON et Collaborateurs, nous proposerions volontiers un schéma en trois stades :

— Phase de début (ligne d'Hudson Stähli) +.

— Phase d'état imprégnation restreinte ++.

— Phase d'état imprégnation complète +++. »

Le stade I réalise une image en moustache de chat (Fau), ces stries ayant pu être précédées par des ponctuations qui s'unissent secondairement.

Le stade II correspond à une extension du réseau imitant l'aspect d'un nœud papillon.

Le stade III témoigne de la dispersion des stries qui s'étendent verticalement en particulier devant l'aire pupillaire.

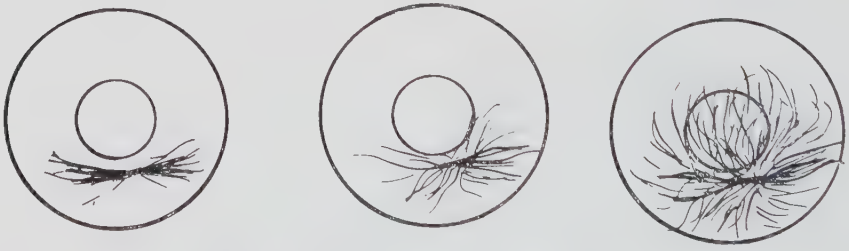

Fig. 2. — Les trois stades des dépôts *(schéma d'après MILLER).*

Nous ne reviendrons pas sur cet aspect clinique (fig. 2 et 3) ; nous analyserons l'état des études successives au fur et à mesure de leur publication quant aux circonstances de survenue.

J. FRANÇOIS a rappelé que la *cornea verticillata* s'observe dans la glycolipidose de Fabry, dans l'intoxication chloroquinique et au cours du traitement par l'Amiodarone. Sur 14 malades recevant en moyenne 300 mg par jour il a observé 6 atteintes cornéennes survenant après un traitement allant de 3 mois à 5 ans. Chez 4 malades il n'avait pas été observé de régression après 3 à 5 mois d'arrêt du traitement. D'autre part, J. FRANÇOIS écrit : « L'évolution des altérations cornéennes est stationnaire même lorsque le traitement est continué. On a l'impression que la kératopathie augmente jusqu'à un certain degré (steady state) et qu'elle ne se modifie plus par la suite. » Nous verrons que cette opinion mérite d'être nuancée.

M. WATILLON, G. LAVERGNE et J.-Fr. WEEKERS ont donné la distinction en trois stades que nous avons mentionnés et qui est désormais classique : les dépôts cornéens épithéliaux ont été observés chez 33 des 36 patients examinés ; leur fréquence est donc d'environ 90 %, ils sont tous bilatéraux. Le nombre de lésions cornéennes ++ ou +++ est nettement plus grand chez les patients qui sont toujours soumis au traitement que chez ceux qui l'ont cessé. L'importance de la lésion cornéenne semble croître avec la dose administrée et la durée du traitement ; quelques cas font exception. Le seul patient soumis au traitement et exempt de lésion cornéenne ne prend qu'une très faible dose du médicament (1 comprimé de 200 mg tous les deux ou trois jours). Nous verrons l'importance pragmatique considérable de cette constatation.

Après cessation du traitement, les lésions cornéennes disparaissent lentement, mais un délai de trois mois au moins est nécessaire pour obtenir la restitution *ad integrum*. L'épithélium cornéen reprend un aspect normal ; la disparition du dépôt n'étant pas tout à fait simultanée ; dans chaque œil, on peut observer une trace, un peu brunâtre, dont l'aspect est similaire à celui de la ligne de Stähli.

32 patients n'ont présenté aucun trouble subjectif oculaire, 2 patients ont signalé une vision trouble intermittente au cours de l'anamnèse. 2 patients seulement se sont présentés spontanément chez l'oculiste en décrivant la vision de halos colorés. Dans un seul de ces cas la diminution d'acuité visuelle est imputable à la lésion cornéenne.

DEODATI, BEC, CUQ et VERGNES ont étudié 13 malades dont 5 ont pu être examinés avant le début du traitement par Amiodarone. L'âge des patients était compris entre 38 et 68 ans, les doses totales en grammes entre 16,8 g et 75,6 g, la durée du traitement de 4 à 18 semaines. Un malade ne présentait pas de dépôts (avec une dose de 25,2 g et un traitement de 6 semaines), deux ne présentaient que des dépôts unilatéraux (avec une dose totale de 16,8 g et un traitement de 4 semaines). La bilatéralisation au stade III s'étant produite au bout de 14 semaines avec 58,8 g chez un des malades à localisation unilatérale, l'apparition d'une thésaurismose au stade II ayant eu lieu chez le malade indemne dans les mêmes circonstances étiologiques. L'augmentation des dépôts jusqu'au stade III s'est produite chez 4 malades en 12 à 14 semaines avec des doses comprises entre 50 et 58,8 g. Deux fois après arrêt du traitement, une amélioration locale a été signalée après 21 jours et 1 mois.

En d'autres termes, on constate une certaine proportionnalité de la fréquence et de l'intensité des symptômes en

fonction des doses reçues ; la thésaurismose devenant obligatoire entre 40 et 58,8 g de Cordarone et pouvant régresser rapidement non seulement pour des doses faibles 25,2 g mais également pour des doses plus fortes 75,6 g. Les associations morbides d'un néphélion post-traumatique unilatéral et d'un gérontoxon sont également citées.

M^me^ C. LEYDER a surveillé 29 patients avec des reculs atteignant parfois 33 mois. Elle rapporte des faits précis quant aux délais d'apparition, la chronologie, les délais de stabilisation, l'influence de la dose quotidienne, l'influence de l'âge et le temps de disparition.

— *Délais d'apparition :* Ils sont variables mais peuvent être réduits à 8 jours pour 4,8 g d'Amiodarone. Cependant, une susceptibilité individuelle est certaine puisque après 45 jours de traitement un malade qui avait absorbé 27 g d'Amiodarone ne présentait aucun dépôt.

— *Chronologie :* La susceptibilité individuelle est démontrée puisque après deux ans de traitement, soit 432 g d'Amiodarone, l'atteinte cornéenne était au stade I alors que avec 3 comprimés par jour pendant 7 mois et demi soit 129 g, le stade III était atteint chez un autre sujet. Cependant ce stade III n'apparaîtrait qu'après un délai minimum de 5 mois de traitement aux doses usuelles, c'est-à-dire 600 mg par jour.

— *Délais de stabilisation :* Ils se situeraient également vers le 5^e^ ou 6^e^ mois ; cependant, l'aggravation de l'état cornéen est décrit au cours de la 3^e^ année de traitement.

— *Influence de la dose quotidienne :* Le facteur individuel n'est pas seul en cause puisque pour une même quantité d'Amiodarone (72 g) un sujet avait moins de dépôts après 6 mois de traitement qu'un autre après 4 mois. Des malades recevant 1 comprimé tous les deux ou trois jours ne font pas d'atteintes cornéennes. Avec 22 g en tout à

250 mg par jour il n'y en a pas non plus. Avec 28 g en tout et 400 mg par jour, la cornée est indemne mais ce fait n'est pas constant. Là encore la proportionnalité de l'apparition en fonction de doses fortes peut être déduite.

— *Influence de l'âge :* La sénescence serait un facteur favorable à la surcharge puisque des sujets d'âge différent ayant reçu une quantité totale à peu près identique du produit, sont inégalement surchargés au niveau de leur cornée au détriment des personnes âgées. Cependant un malade plus jeune avait absorbé une dose journalière plus faible.

— *Temps de disparition :* La régression totale peut se produire un mois après la suspension, mais 9 mois après l'arrêt de la thérapeutique le passage du stade III au stade II avait été seulement observé. La dose totale avait été de 180 g à 600 mg par jour.

Deux notions complémentaires méritent mention : la non-perturbation de la sensibilité cornéenne (vérifiée à l'esthésiométrie) et la fréquence de la thésaurismose (90 à 95 %) alors qu'elle est de 30 à 70 % pour les antimalariques.

BABEL et STANGOS ont analysé minutieusement 33 observations de malades d'âge compris entre 49 et 80 ans ayant reçu des doses totales de 8 à 260 g en traitement continu, réduit progressivement ou discontinu avec une dose journalière de 200 à 900 mg. Les microdépôts cornéens ont été trouvés chez 25 malades sur 33 (75,7 %); cependant la moitié des malades indemnes n'avait pas reçu plus de 18 g pendant plus d'un mois et demi. D'autre part, les microdépôts sont bilatéraux presque symétriques. Il existe un rapport entre la dose totale et la durée du traitement d'une part et l'importance des dépôts cornéens d'autre part ; de plus, parmi les malades dont la cornée ne contient pas ou très peu seulement de dépôts se trouvent ceux dont la dose journalière

est faible et ceux qui ont suivi un traitement intermittent à doses décroissantes, de même que ceux dont le traitement a été de courte durée. Une grande variabilité dans l'apparition des dépôts est certaine puisque avec 4 g et 200 mg par jour ils ont été reconnus (stade I) au bout de 20 jours. Ce fait important mérite d'être souligné puisque à l'inverse en 14 mois et demi un malade ayant pris 260 g d'Amiodarone à 600 mg par jour n'a pas de microdépôts et qu'un autre à 200 mg pendant 12 mois et 400 mg pendant 1 mois et demi n'en présentait pas non plus ; après 2 mois à 400 mg les dépôts sont apparus ; il existe donc une notion de seuil critique de dépôts cornéens pour chaque patient. Par ailleurs malgré la continuation du traitement et l'importance de la dose quotidienne la non-augmentation des dépôts est possible. Toutefois, le traitement en cette occurrence a été poursuivi mais à doses réduites chez certains malades ce qui doit faire évoquer la possibilité du seuil critique mais seulement pour la même dose (400 à 600 mg par jour) régulièrement absorbée.

L'arrêt du traitement est suivi de la disparition des dépôts en 3 mois à 4 mois et demi. La reprise du traitement à 600 mg par jour faisant réapparaître le stade II 1 mois plus tard.

BABEL et STANGOS rappellent qu'un malade de FRANÇOIS avait d'importants dépôts sur la cornée droite alors qu'il n'en avait pas sur la cornée gauche porteuse d'un greffon perforant de 7 mm de diamètre. De même une de leurs malades atteinte de dystrophie cornéenne épithéliale bilatérale, qui avait suivi durant 3 mois et demi un traitement à raison de 600 mg par jour, ne présentait aucun dépôt cornéen. (On peut donc se demander si un métabolisme cornéen intact est un facteur indispensable à l'accumulation des dépôts.)

VERIN et PEYRESBLANQUES ont insisté sur la notion de dose journalière ; avec 600 mg quotidiens la reconnaissance la plus précoce des dépôts a été faite au bout de 15 jours de traitement ; sur 50 malades étudiés, 24 étaient soumis à une telle posologie ; 22 présentaient des dépôts au bout de 3 mois. Cependant lorsque le traitement d'attaque de 600 mg par jour était réduit les délais d'apparition des dépôts étaient considérablement différés ; il semble que le caractère presque obligatoire de la thésaurismose pour 600 mg par jour (90 % des sujets) devienne facultatif pour des posologies réduites ou discontinues. Spontanément seul un malade sur trois au stade III (+++) s'est plaint de halos ou de symptômes subjectifs. L'appréciation des signes fonctionnels (photophobie, perception de halos colorés et baisse d'acuité visuelle) relève de la psychologie du médecin ; certains posent systématiquement la question et ont évidemment un pourcentage de symptômes fonctionnels bien plus élevé que ceux qui craignent d'alarmer des malades atteints d'une affection cardiaque grave ; cer derniers se bornent à enregistrer les plaintes qui sont peu fréquentes ; les ophtalmologistes sont évidemment amenés à poser fréquemment la question d'un traitement médicamenteux surtout lorsque la tension oculaire est normale avec une anamnèse de halos colorés.

Enfin, les mêmes auteurs insistent sur la nécessité de surveiller particulièrement les cornées préalablement atteintes (dystrophie, cicatrice) et sur la possibilité d'observer une diminution de dépôts apparus avec de fortes doses alors que le traitement est poursuivi de façon discontinue ou réduite. Une conduite pratique pour l'ophtalmologiste sur laquelle nous reviendrons en est déduite.

MILLER présentant les observations de six malades de 60 à 77 ans traités depuis plusieurs mois par 600 mg quoti-

diens décrit une infiltration plus profonde dans la partie toute superficielle du stroma alors que cette possibilité se limitait dans les travaux précédents aux couches superficielles (épithélium, membrane de Bowmann). La réversibilité est particulièrement lente chez certains sujets.

BONAMOUR, M^me^ M. BONNET et BOUATTOUR apportent leur conclusion à propos de 18 malades. Le seul trouble subjectif, très inconstant serait la perception de halos colorés. Trois patients sur 11 accusaient ce phénomène (WATILLON et COLL. 2 sur 36 ; J. FRANÇOIS 1 sur 10, M^me^ LEYDER 3 sur 19, VERIN et PEYRESBLANQUES 1 sur 3). L'existence ou non des halos colorés paraît indépendante du stade de l'atteinte cornéenne (2 cas au stade II, 1 cas au stade III). Surtout la fréquence de l'atteinte cornéenne est analysée de façon systématique avec la remarque préalable que la fréquence est beaucoup plus grande que pour celle observée avec les antipaludéens de synthèse. (93 % des cas selon JOSEPH, 100 % des cas pour WATILLON, LAVERGNE et WEEKERS, 95 % pour M^me^ LEYDER, 11 cas sur 18 dans cette série). En fait, au-delà d'une certaine durée et d'une certaine dose d'Amiodarone, l'atteinte cornéenne paraît constante.

Les explications suivantes en précisent les raisons : le délai d'apparition de l'atteinte cornéenne donné par les différents auteurs est très variable : 10 jours à 2 mois. Cette discordance n'est qu'apparente. Elle s'explique par les différences de posologie. L'apparition de l'atteinte cornéenne paraît dépendre, non seulement de la *dose totale* ingérée, mais aussi de *son étalement* c'est-à-dire de la posologie quotidienne.

Tous les patients ont suivi le même schéma thérapeutique : 3 comprimés d'amiodarone par jour pendant 15 jours, puis 2 comprimés par jour.

— 1 malade présentait une ligne de Hudson Stähli après un mois de traitement (15 g).

— 1 malade présentait une atteinte cornéenne stade I pour la dose ingérée de 39 g.

— Tous les patients traités depuis plus de 3 mois (9 cas) (5 g à 183 g d'amiodarone) avaient une atteinte cornéenne franche, stade II ou III.

Dans l'ensemble, l'intensité de l'atteinte cornéenne est proportionnelle à la durée du traitement et à la dose totale de médicament ingéré.

Deux points méritent d'être soulignés :

— L'atteinte cornéenne par amiodarone est beaucoup plus fréquente et beaucoup plus précoce que l'atteinte cornéenne secondaire aux traitements par les antipaludéens de synthèse.

— L'étalement et le fractionnement des doses paraît, dans une certaine mesure, retarder l'apparition et l'évolution de l'atteinte cornéenne (avec une posologie quotidienne faible, l'atteinte cornéenne apparaîtrait pour une dose totale plus importante).

Cependant, la dose totale et l'étalement n'expliquent pas tout. Pour le même étalement et la même dose totale théorique on observe de grandes variations d'intensité de l'atteinte cornéenne d'un malade à l'autre. Y a-t-il un terrain favorisant ? ou bien la dose théorique prescrite correspond-elle à la dose effectivement absorbée ?

Dans sa thèse inaugurale, BOUATTOUR rapporte 8 observations supplémentaires et tire des conclusions similaires ; la notion de l'importance de l'âge dans le déterminisme des dépôts (délais d'apparition, importance) serait contingente.

P.G. MOREAU et PICHON à propos de deux sujets dont l'un prenait 1 000 mg de Cordarone pendant 2 mois et demi et 600 mg pendant 3 mois et demi soit 136 g et l'autre 400 mg par jour pendant 4 mois soit au moins 48 g décrivent deux thésaurismoses, les troubles fonctionnels étant fonction de l'intensité des lésions. La régression a été observée chez le premier malade après 3 mois de suspension thérapeutique.

THILGES à propos de 5 malades soumis à un traitement de 3 à 6 mois avec une dose d'attaque de 600 mg par jour et une dose d'entretien de 200 à 400 mg par jour, décrit 5 thésaurismoses ; les malades n'avaient noté aucun effet secondaire désagréable ; bien que des halos colorés aient été signalés deux fois ; ni l'âge des patients (de 49 à 71 ans) ni le sexe (1 homme et 4 femmes) ne semblent jouer un rôle dans le genèse des lésions cornéennes ; deux malades étaient diabétiques. Deux à huit mois après l'arrêt du traitement on n'avait pas encore observé de régression ; celle-ci a été observée depuis la date de dépôt du manuscrit (8 août 1969).

LEGRAND et Coll., insistent sur le caractère jusque-là bénin de la thésaurismose ; l'intensité des dépôts peut être telle qu'ils sont visibles à l'œil nu mais l'acuité visuelle malgré l'existence de symptômes fonctionnels était à 7/10 de chaque côté.

JURY enfin fait état de 7 malades examinés dans le Service ROUHER ; 5 présentaient des dépôts ; pour les 2 autres le traitement était inférieur à 2 mois (6 jours et 40 jours).

Cette étude obligatoirement résumée de la littérature nous a permis d'enregistrer de façon chronologique les concordances et les différences des observations faites par

des auteurs belges, luxembourgeois, suisses et français ; les considérations quant aux circonstances de survenue de la thésaurismose, à ses caractères cliniques et à son évolution seront discutés en fonction de nos observations personnelles.

II. — *OBSERVATIONS ET STATISTIQUES PERSONNELLES.*

Nous ferons état de 45 observations de thésaurismose cornéenne encore inédites. Celles-ci nous ont été aimablement fournies par M. le Professeur ROBIN de Limoges, les Docteurs FAU de Bergerac, DURIEZ, PEYRAT, MONTOUX, C. VIAUD de Bordeaux, F. MONOD de Saintes, COLLIER de Pau, BERRONDO de Bayonne et PEYRESBLANQUES de Dax. Nous ne dissimulons pas que certains caractères peuvent apparaître comme fragmentaires et que certains détails séméiologiques et cliniques sont absents. L'explication réside dans le fait que beaucoup de ces malades n'ont pas été inventoriés systématiquement mais répertoriés après coup, lorsque la notion de thésaurismose par Cordarone a été dûment authentifiée, c'est-à-dire à une date récente.

Quoi qu'il en soit, nous pensons cependant, que ces constatations, fruit de la pratique journalière et de l'expérience d'ophtalmologistes expérimentés peuvent apporter des éléments utiles d'interprétation. Nous donnerons un rappel des faits tels qu'ils nous sont parvenus par correspondance, puis nous résumerons les observations dans un tableau synoptique.

Professeur ROBIN.

Observation n° 1 :

M. S... René, 58 ans.

Vu le 19 septembre 1969. Se plaint d'une baisse de la vision depuis six mois, avec halo coloré autour des lumières.

L'acuité visuelle de l'œil droit est de 7/10 non améliorable.

L'acuité visuelle de l'œil gauche est de 6/10 non améliorable.

Il existe des deux côtés des dépôts cornéens jaunâtres, siègeant à l'union du tiers inférieur et des deux tiers supérieurs de la cornée où ils sont particulièrement denses et irrégulièrement disposés sur une zone qui s'étend transversalement et se prolonge vers la périphérie par des stries disposées en ligne de force, et d'autre part, verticalement au-dessus de l'aire pupillaire.

L'examen à la lampe à fente montre que ces dépôts s'observent sous l'épithélium, ont une épaisseur irrégulière. La limite postérieure est festonnée, il y a quelques amas à convexité postérieure dont l'épaisseur paraît supérieure au quart de l'épaisseur de la cornée. Il est donc difficile de situer ces dépôts par rapport à la membrane de Bowman.

La tension oculaire est de 18 au tonomètre de Baillart.

Après dilatation pupillaire le fond d'œil est toutefois assez nettement visible. Les papilles sont normales, les artères ont un reflet brillant exagéré. Il existe à gauche quelques petits points de capillarose sus-maculaire.

M. S... a eu un infarctus du myocarde en juillet 1966. Il prend Cordarone à la dose de trois comprimés par jour depuis le mois de novembre 1968.

M. S... a été revu le 16 octobre 1969, il avait cessé de prendre Cordarone depuis le 1er octobre 1969 et constatait déjà une amélioration subjective.

L'acuité de l'œil droit était de 8 à 9/10 sans correction, l'acuité visuelle de l'œil gauche était de 7/10 sans correction. A l'examen au biomicroscope, on était frappé par une amélioration objective plus

importante même que ne le laissait supposer l'amélioration de l'acuité visuelle. Quinze jours seulement après la suppression du traitement la densité des dépôts cornéens avait déjà considérablement diminué, à droite on ne retrouvait plus que l'aspect habituel de dépôt cornéen presque linéaire au centre, s'épanouissant à la périphérie ; à gauche, il présentait encore quelques dépôts au niveau de l'aire pupillaire mais qui n'étaient plus disposés en stries verticales, mais sous forme de petites taches irrégulièrement réparties. Ce qui était surtout frappant c'est que l'épaisseur de ces dépôts a considérablement diminué et qu'ils étaient maintenant situés très superficiellement. La teinte en était un peu moins jaunâtre, plus grisâtre, mais présentait toujours des reflets mordorés caractéristiques.

Docteur FAU.

Voici ce que je peux dire concernant les complications cornéennes du Cordarone et que j'ai pu noter.

L'observation princeps concerne Mme M... vue en juin se plaignant de signes fonctionnels analogues à ceux d'un syndrome de Gougerot-Sjogren. A la lampe à fente j'ai découvert une strie horizontale au tiers inférieur de la cornée, jaunâtre, que j'aurais volontiers prise pour une égratignure traumatique si je n'avais trouvé un aspect analogue à l'autre œil.

C'est alors que j'ai pensé à une histoire d'origine médicamenteuse, comme dans les antipaludéens de synthèse, et que j'ai téléphoné à son cardiologue, qui était au courant de ces ennuis de surcharge cornéenne.

Peu après, j'ai vu des cas semblables en très peu de temps et j'ai pris leur nom sur une liste. J'ai ainsi neuf observations en six mois. en réalité, j'en ai certainement vu davantage sans les avoir répertoriés au début.

Voici les conclusions d'ensemble que je peux tirer :

— En une clientèle praticienne et en six mois, au moins une dizaine de cas ont été observés.

— Quand on en a vu une fois, le diagnostic est facile. Au début il s'agit de stries horizontales, visibles même sans fluorescéïne.

— Si c'est plus important : forme d'oiseaux de mer ou comme je l'ai dit à Bordeaux, de moustaches de Chat Botté.

— Enfin, il y a des formes beaucoup plus étendues qui entraînent une baisse de vue, en forme de queue d'oiseau de paradis, de feu d'artifice, de champ magnétique.

— J'ai vu très récemment une forme apparue après trois mois de traitement et ayant cessé depuis déjà trois mois, l'aspect était, sous la Bowman d'une strie très ténue telle qu'on en voit après une coupure tangentielle par verre ou métal.

— J'ai un recul maximum de six mois et n'ai pu revoir que peu d'observations avec un délai suffisant, mais cela paraît assez tenace (tous gardaient quelque chose).

— Les trois cardiologues auxquels j'ai eu affaire ont remplacé

au moins momentanément le Cordarone par un autre produit. Un seul malade a continué sans que les lésions aient augmenté (cas 6).

— Je n'ai pas observé à l'ophtalmoscope de complications rétiniennes.

— Un malade qui n'avait pris le produit que d'une façon discontinue et courte a quand même été atteint. D'autres en ayant pris bien plus ne l'ont été que peu.

— L'affection paraît bilatérale.

Observation n° 2 :

M^me^ MAD..., 56 ans, vue le 18 juin 1969.

C'est le premier cas observé. Cf. *supra.* Prend trois comprimés par jour depuis environ un an. Aspect de plume. A.V. 06 et 065. Produit interrompu.

Revue le 5 décembre. Disparition des signes fonctionnels, image encore retrouvée à la LAF. A.C. 09, ODG.

Observation n° 3 :

M. EST..., 69 ans, vu le 18 juillet 1969.

Prend deux comprimés par jour depuis six mois. Image oiseau de mer. V = 05, ODG.

Revu le 5 décembre. Images très ténues, à peine perceptibles. V = 08 et 06.

Observation n° 4 :

M. SAD..., 73 ans, vu le 10 septembre 1969.

Prend deux ou trois comprimés depuis sept mois. Images très importantes d'imprégnation en forme d'oiseau de paradis, de queue de paon. L'acuité déjà très médiocre du fait d'une atteinte athéromateuse du fundus est encore plus mauvaise, 02 et 03 faible.

Revu le 8 décembre. Etat pratiquement inchangé bien que subjectivement il se sente mieux.

Observation n° 5 :

M. PI... Charles, 70 ans, vu le 1er octobre 1969.

Monophtalme, gros cardiaque. Prend du Cordarone depuis un an, deux par jour. Une strie cornéenne. V = 07.

Revu le 4 décembre. A continué le produit d'une façon discontinue. Statu quo cornéen. V = 08.

Observation n° 6 :

M. PI... René, 65 ans, vu le 25 octobre 1969.

Prend du Cordarone depuis six mois. Strie cornéenne discrète. V = 08 et 07.

Revu le 10 décembre. Le remède est continué : 2 par jour. Aspect cornéen identique. V = inchangée.

Observation n° 7 :

M. ROC..., 63 ans, vu le 21 novembre 1969.

Parce que les lunettes prescrites en avril dernier n'allaient plus, sensation de fumée. En avril, V = 075 et 07 ; en novembre, 045 et 05. Prend du Cordarone depuis plusieurs mois. Vaste imprégnation des deux cornées.

Je l'ai vu il y a trop peu de temps pour le reconvoquer.

Observation n° 8 :

M. BO..., 73 ans, vu le 6 décembre 1969.

Prend du Cordarone deux par jour, dix jours sur vingt depuis un an. L'a cessé il y a trois mois. Néanmoins gêné. Lésions importantes en queue de paon. V = 03 et 035.

Observation n° 9 :

M. RO..., 76 ans, vu le 21 octobre 1969.

Accuse un voile plus foncé vers le bas. V = 1/15 OD (décollement supérieur de la rétine) et 06 OG. Grosses lésions cornéennes en queue de paon. Trop fatigué pour se rendre à la convocation de décembre.

Observation n° 10 :

M^me^ JE..., 63 ans, vue le 8 décembre 1969.

A pris Cordarone d'avril à juillet et l'a cessé parce qu'il l'aurait fatiguée. V = 065 ODG. Lésion très discrète en strie.

Observation n° 11 :

M. DEC..., 69 ans.

Produit employé de juin à fin novembre et cessé depuis. V = 9 et 10/10. Fond d'œil sensiblement normal. Imprégnation assez importante. Le malade regrette le produit et va peut-être le reprendre.

Docteurs DURIEZ - PEYRAT.

Dépôts épithéliaux intracornéens le plus souvent observés au stade moyen ou ++, siégeant au niveau du tiers inférieur de la cornée, toujours bilatéraux grisâtres, très peu pigmentés ; beaucoup moins que la ligne de Stähli Hudson.

Dans toutes nos observations, aucun trouble visuel ne peut être considéré comme étant en rapport avec le Cordarone.

A notre avis, au moins 95 % des sujets prenant du Cordarone présentent des dépôts cornéens. Ces dépôts sont très longs à disparaître après l'arrêt du traitement (plusieurs mois).

Les sujets étaient soit envoyés par leur médecin en raison de la prise de Cordarone, soit venus pour une autre raison et l'on a alors découvert la thésaurismose.

Observation n° 12 :

M^me^ L..., 76 ans.

27 janvier 1970, vient pour surveillance oculaire car prend Cordarone depuis juin 1968 à raison de deux comprimés par jour.

V = 0,8 (0 + 0,75) + 1,50 V = 0,9 (0 + 1) + 1,75.

Dépôts cornéens bilatéraux rappelant grossièrement les stries ergoïdes de la rétine.

Ne se plaint pas de troubles oculaires.

Observation n° 13 :

M^me^ V..., 64 ans.

9 juin 1969. Antécédents de thrombose de la veine temporale supérieure gauche, surveillance du fond d'œil annuelle.

V = 0,9 (0 + 0,50) + 2 V = 1 (0 + 0,75) + 2.

Prend Cordarone, deux comprimés par jour depuis le 17 mars 1969. Au début, premier mois, trois comprimés par jour.

Thésaurismose cornéenne bilatérale.

Observation n° 14 :

M^me M..., 67 ans.

Suivie pour « maculaire » bilatérale pigmentaire.

9 juin 1969 :

V = 0,7 = 0,50 V = 0,4 (105 + 2,50) — 0,75.

Pas de modification de l'acuité visuelle.

Prend Cordarone depuis quatre mois, le premier mois trois comprimés par jour, puis 2 comprimés.

Dépôts cornéens bilatéraux.

5 décembre 1969 : Même acuité visuelle ; même état cornéen pour un traitement identique.

Observation n° 15 :

M. B..., 55 ans.

10 juin 1969 : Vient pour prescription de verres correcteurs loin, près.

V = 10/10 (90° + 0,50) + 1,50 V = 10/10 + 1.

Découverte d'une thésaurismose cornéenne bilatérale, prend un un ou deux comprimés par jour de Cordarone depuis le 1^er février 1969.

18 septembre 1969 : Acuité visuelle inchangée, prend un comprimé un jour, deux le lendemain, chaque jour de Cordarone. Les dépôts cornéens ont progressé sans troubles visuels signalés.

Observation n° 16 :

M. C..., 47 ans.

15 juillet 1969 : Vient pour réfraction, en traitement par Cordarone, trois comprimés par jour depuis un mois et anticoagulants pour infarctus remontant à deux ans.

V = 10/10 avec 160° + 0,75 V = 10/10 avec 0° + 0,75.

ODG : Thésaurismose bilatérale cornéenne = F O normaux.

15 janvier 1970 : Pas de changement dans la réfraction.

Thésaurismose moins marquée = a cessé le Cordarone depuis le 1^er août 1969, la partie nasale des dépôts épithéliaux a pratiquement disparu.

Observation n° 17 :

M. B..., 67 ans.

22 juillet 1969 :

V = 0,2 avec 90° — 1,50 —17 V = énucléé.

Suivi pour cataracte nucléaire et myopie forte. Prend trois comprimés par jour de Cordarone depuis le 23 juin 1969. Pas de thésaurismose cornéenne.

15 janvier 1970 : V = 0,2 avec correction.

Prend toujours trois comprimés de Cordarone. Thésaurismose extrêmement discrète.

Observation n° 18 :

M^me^ V..., 77 ans.

22 juillet 1969 : Suivie pour cataracte bilatérale adressée par cardiologue car prend Cordarone, deux comprimés vingt-cinq jours par mois depuis trois mois.

V = 0,5 avec — 1 V = 0,15 non améliorable.

Thésaurismose bilatérale ++ cornéenne.

4 novembre 1969 : Même traitement, même état.

Observation n° 19 :

M^me^ B..., 60 ans.

5 septembre 1969 : Vient pour troubles visuels dus à une phakosclérose au début.

V = 0,9 avec 70 — 0,50 + 0,50 V = 1 sans correction.

On remarque une thésaurismose cornéenne bilatérale et discrète en rapport avec la prise de Cordarone.

Observation n° 20 :

M. M..., 78 ans.

17 septembre 1969 : Vu chaque année pour une cataracte bilatérale peu évolutive.

V = 0,8 avec 15 — 0,50 V = 0,3 avec (90° + 1,25) — 4,50.

Thésaurismose cornéenne bilatérale, deux comprimés depuis novembre 1968.

Observation n° 21 :

Dr P..., 80 ans.

23 octobre 1969 : Vient pour conjonctivite avec ulcère infecté OG. On remarque une thésaurismose due au Cordarone bilatérale et discrète. A pris du Cordarone de mai 1969 à août 1969, deux comprimés par jour. Pas de trouble visuel signalé.

V = 0,4 avec 90° — 0,75 — 1 V = 0,6 avec 90° — 0,75 — 1

en rapport avec une phakosclérose.

14 novembre 1969 : Même état.

Observation n° 22 :

Mme E..., 66 ans.

6 novembre 1969 : Vient pour ptérygion OD.

V = 0,7 avec (0° = 0,50) + 1 V = 0,7 avec + 1

(même acuité visuelle qu'en 1965).

En traitement par Cordarone, deux comprimés par jour depuis un an. ODG dépôts cornéens +.

Observation n° 23 :

Mme L..., 68 ans.

28 novembre 1969 : Hypertendue de longue date.

Rétinopathie hypertensive II degré, vient pour larmoiement et pour des « fronces » depuis quelques mois.

V = 0,8 avec 170° + 0,75 + 1,50

V = 0,6 avec 170° + 0,50 + 2,25.

ODG : Dépôts cornéens +++ — visibles à l'éclairage F O au miroir plan. Prend du Cordarone depuis un an, deux comprimés par jour.

Malgré l'importance des dépôts, les troubles visuels peuvent être rapportés à l'hypertension artérielle chez cette malade que nous suivions avant cette consultation pour des troubles assez identiques.

Observation n° 24 :

M^me^ B..., 63 ans.

11 décembre 1969 : Vient pour prescription de verres correcteurs de près.

V = 1 avec 80° + 0,75 + 0,50 V = 1 avec 100° + 0,50 + 0,50

découverte de dépôts cornéens épithéliaux discrets. A pris Cordarone pendant un an et demi mais a cessé depuis six mois.

Observation n° 25 :

M^me^ S..., 74 ans.

22 janvier 1970 : Suivie pour une dégénérescence maculaire sénile bilatérale depuis plusieurs années — dernier examen le 30 janvier 1969.

V = 0,3 avec 0 + 0,50 + 250 V = 0,4 avec 0 + 0,75 + 2,50

pas de changement de l'acuité visuelle mais on découvre une thésaurismose cornéenne bilatérale expliquée par la prise de Cordarone, deux comprimés par jour, depuis près d'un an (angine de poitrine).

Observation n° 26 :

M. C..., 72 ans.

23 janvier 1970 : Vient pour verres correcteurs de près.

V = 0/10 avec 0 + 1 V = 9/10 avec 10 + 1 = 0,75.

Découverte d'une thésaurismose cornéenne bilatérale assez discrète. Prend du Cordarone, deux comprimés par jour depuis mai 1969.

Docteur MONTOUX.

Observation n° 27 :

M. P... Roger, 65 ans.

Examiné en 1955 et 1969 pour réfraction.

En 1968 avait : OD, 0,8 avec — 4,25 ; OG, 0,8 avec (165° — 1) — 3,75.

Le 24 avril 1969, vient consulter pour un trouble de la vision de l'œil droit progressivement aggravé depuis quelques jours. Traité « pour infarctus très grave » par Tromexane et Cordarone (dose et durée non précisées).

A la lampe à fente, magnifique thésaurismose cornéenne bilatérale en tourbillons.

FO : Thrombose de la veine rétinienne temporale sup. droite. (Le taux de prothrombine était à 60 % au moment de la thrombose et ne pouvait être abaissé par suite d'hémorragies intestinales.)

Cordarone est suspendu.

Le 23 juin, la thésaurismose persiste pratiquement inchangée... disparition presque totale des hémorragies rétiniennes.

Le 25 août 1969, on notait une diminution de la thésaurismose qui toutefois persistait.

FO très amélioré.

Aucune nouvelle depuis.

Observation n° 28 :

M^me^ H... Emma, 77 ans.

Examinée pour la première fois en avril 1967 « voit tout en brume ». Montrait une acuité visuelle de 2/10 à chaque œil avec + 1,5 à droite et + 2 à gauche.

Po Schiotz : 17.

Cataracte corticale antérieure et postérieure bilatérale accompagnée d'un ptérygion bilatéral.

La malade estime sa vision suffisante et désire ne pas être opérée.

Un traitement médical banal est institué et d'ailleurs n'est pas suivi par la malade.

Le 8 février 1969, revue en mon absence par mon remplaçant qui indique une acuité de 2/10 à droite avec + 1 et de 4/10 à gauche avec + 2. Signale un aspect évolutif des cristallins.

Le 20 décembre 1969, vient à la consultation pour renouveler ses « pots de gouttes ». Montre une importante thésaurismose cornéenne bilatérale dont le dessin est curieusement modifié au niveau de la tête du ptérygion. Les deux yeux étaient absolument identiques. Cordarone était pris à la dose de un ou deux comprimés par jour depuis un an.

Observation n° 29 :

M. L... Jean, 67 ans.

Vient consulter la première et unique fois le 23 janvier 1970 pour baisse de la vision.

A la lampe à fente, cataracte cortico-nucléaire droite, cataracte totale gauche ; aux deux yeux montre une ligne pigmentée analogue à la classique ligne de Stähli. Prend trois comprimés de Cordarone par jour depuis un mois et demi.

Pas revu depuis.

Observation n° 30 :

M^me^ L... Marcelle, 61 ans.

La malade a consulté périodiquement au dispensaire de la C.A.S. pour contrôle de sa réfraction depuis 1961.

Jusqu'en 1967, l'acuité visuelle demeure de 10/10 à chaque œil après correction. De 1964 à 1967, M^me^ L... n'a pas été examinée — tout au moins au dispensaire.

En 1967, l'acuité visuelle de 7/10 non améliorable à chaque œil, le champ visuel dynamique : exclusion de la tache par le 1/1, l'aspect de la papille excavée, font porter le diagnostic de glaucome chronique malgré une Po à 22.

La tonographie n'est pas pratiquée.

La malade commence un traitement très irrégulier par les myotiques, puis disparaît à nouveau jusqu'en 1969.

Le 3 novembre 1969, M^me^ L... consulte « pour des lunettes ». On note une thésaurismose cornéenne étendue. La malade interrogée dit prendre du Cordarone à la dose de deux comprimés par jour pendant quinze jours, puis un comprimé par jour pendant quinze jours.

Po aplanation OD OG 20/.

Profondeur Ch. A. : 1,7 mm.

Angle ouvert jusqu'au trabéculum, mais étroit.

Le champ visuel dynamique n'est pas modifié depuis 1967.

Observation n° 31 :

M. R... Jean, 42 ans.

Vient consulter pour une baisse de vision de près. Aucun antécédent oculaire.

Traité par Cordarone depuis octobre 1969 à la dose de deux comprimés par jour.

Acuité visuelle sans correction : OD et OG 10/10.

Parinaud 2 avec + 0,5.

FO normaux.

Biomicroscope : Montre à chaque œil une ébauche de thésaurismose présentant l'aspect d'une strie unique à chaque œil.

Docteur C. VIAUD.

Observation n° 32 :

M^me^ BRA... Odette, 72 ans.

Le 4 novembre 1969 elle est adressée par son cardiologue car cette malade est sous Cordarone depuis trois mois — d'abord six comprimés, puis actuellement trois comprimés par jour.

Image typique, en moustache de chat, au niveau des deux cornées.

L'acuité visuelle est de 8/10 après correction d'une hypermétropie de deux dioptries.

Il existe également une légère opalescence cristallinienne et des artères sclérosées.

J'ai demandé à son cardiologue s'il pouvait cesser ou diminuer le traitement afin de me rendre compte si la diminution d'acuité visuelle était liée à Cordarone.

Je n'ai pas encore revu cette malade.

Observation n° 33 :

M. BAR... Jean, 67 ans.

Le 27 novembre 1969 est venu me consulter pour troubles visuels de l'œil gauche. Il s'agissait d'une hémorragie rétinienne.

A l'occasion de cet examen, je note de très légères images filiformes, au niveau de la cornée gauche (œil droit : kératite ancienne).

Ce malade est sous Cordarone à raison de deux à trois comprimés par jour, par cures de quinze à vingt jours par mois environ.

Malgré la lésion rétinienne et l'aspect cornéen, l'acuité visuelle est encore de 9/10 après correction optique.

Observation n° 34 :

M. LIL... Emile, 68 ans.

Le 28 novembre 1969, découverte d'images cornéennes rappelant le traitement de Cordarone au cours d'un examen systématique à la lampe à fente.

Ce malade confirme ce traitement, à raison de deux comprimés par jour, régulièrement depuis trois mois.

L'acuité visuelle est très faible en raison d'une cataracte.

Docteur F. MONOD.

Observation n° 35 :

M^me^ D... Gisèle, 44 ans.

Traitée pour coronarite par Cordarone, trois comprimés par jour depuis onze mois et Persantine.

Premier examen oculaire le 23 janvier 1969 : acuité visuelle réduite à 5/10 pour l'œil droit, 6/10 pour l'œil gauche, inaméliorables par les verres correcteurs.

Infiltration cornéenne sous-épithéliale en forme classique d'ailes de papillon s'étendant jusqu'au limbe.

La malade ne ressent une baisse visuelle que depuis six mois. Bien entendu, je viens de demander l'arrêt de Cordarone et je dois revoir cette malade plus tard.

Observation n° 36 :

M. R... Pierre, 63 ans.

Traité pour angine de poitrine par Cordarone, deux comprimés par jour depuis six mois associé à Rénèse.

En janvier 1970, acuité visuelle égale à 7/10 pour l'œil droit et 6/10 pour l'œil gauche.

Infiltration cornéenne bilatérale sous-épithéliale s'étendant plus profondément à l'œil droit et ayant de chaque côté l'aspect d'un accent circonflexe.

Observation n° 37 :

M. T... André, 50 ans.

Traité par Cordarone, trois comprimés par jour pendant quinze jours et ensuite deux comprimés par jour depuis six mois pour coronarite, acuité visuelle égale pour chaque œil à 7/10. De chaque côté, au niveau des deux cornées, image classique d'infiltration sous-épithéliale s'arrêtant bien avant la périphérie cornéenne.

Docteur COLLIER.

Observation n° 38 :

M^me^ B... Henriette, 65 ans.

V : OD 0,9 + 1,75.

V : OG 0,7 + 2,75.

Réflexie, tonus oculaire, champs visuels normaux.

Cornées :

Thésaurismose cornéenne (Cordarone, traitement de six mois environ) OD ST II, OG ST II/III.

Keratesthésie sensiblement normale.

Cristallins : Légère sclérose cristallinienne bilatérale.

FO : A gauche rétinite.

P.A.R.M.I. : OD 50 ; OG 55.

Dyschromatopsie axe violet, jaune, vert.

Traitée par Cordarone, crise de type angineux. En fait hernie diaphragmatique.

Docteur BERRONDO.

Observation n° 39 :

M^me^ S. C..., 75 ans.

Vient consulter, début novembre, pour une baisse de vision importante constatée les trois derniers mois sur un terrain médiocre puisqu'elle a par ailleurs une cataracte bilatérale assez évoluée.

Elle consulte précédemment un confrère qui a parlé d'intervention de cataracte.

A l'examen, on note une acuité visuelle de 1/10 à droite et à gauche avec une opacification moyenne des cristallins. Par contre, on est frappé par l'existence d'une thésaurismose en ailes de papillon, au stade III, très importante et qui paraît justifier une baisse de vision imputable ces trois derniers mois.

On conseille au médecin de surseoir à la thérapeutique par Cordarone et deux mois après elle est adressée en consultation au D^r^ PEYRESBLANQUES et malgré la grippe qu'elle vient d'avoir et qui l'a beaucoup fatiguée on constate alors que les dépôts ont nettement diminué et que l'acuité visuelle est de 4/10.

Revue depuis, on a noté une diminution des dépôts cornéens avec le sevrage thérapeutique.

Docteur PEYRESBLANQUES

Observation n° 40 :

M. L... André, 69 ans.

Comme depuis 1961, 1963, 1966, présente en 1967 une thrombose de la veine temporale inférieure externe droite, qui, peu à peu, cède en partie pour laisser 0,3. Vu à plusieurs reprises en 1968 et revu le 12 mars 1969, sous traitement de Pindione, Cordarone (2), Natisédine, Tensitral... examen de la cornée normal.

Il continue ce traitement jusqu'au 29 novembre 1969 où il présente un spasme visuel lors d'un voyage au Roussillon et on interrompit Cordarone. Jusqu'à ce jour, il a pris 222 comprimés, soit 44,4 g.

Le 16 décembre 1969 il présente à droite trois lignes de thésaurismose et à gauche une seule. Il a par ailleurs deux amorces de ptérygion qui ne sont pas soulignées par des dépôts.

Observation n° 41 :

M^me^ S... Jeanne, 71 ans.

Examinée pour la première fois le 25 novembre 1955, AV : OD : 0,9, OG : 0,6 présente des petites lésions rétiniennes maculaires à gauche, et moins à droite.

Un an après l'œil droit présentait les mêmes troubles.

Nouveaux examens de réfraction en 59, 60, 64, 66, apparition d'un début de cataracte 67/68.

Le 9 juillet 1969.	OD : 0,6. OG : 0,5.	Pas de thésaurismose.
Le 3 février 1970.	OD : *idem.* OG : 0,4.	Thésaurismose cornéenne.

en moustache de chat à gauche, formant une anse interne et une fusée supérieure à droite où l'aspect est plus marqué.

Elle prend Cordarone depuis janvier 1969 à la dose de 2 comprimés par jour. Or en juillet la thésaurismose n'était pas encore apparue. Il a donc fallu plus de 360 comprimés pour qu'apparaissent les dépôts (72,0 g).

Observation n° 42 :

Madame B... Juliette, 52 ans.

Examinée le 19 mai 1969 pour œdème de Quincke. Fait un infarctus du myocarde en 1964 et le 3 avril 1967 présente seulement une presbyopie de + 1,50. Consulte le 13 janvier 1970. A.V. ODG 0,9 presbyopie de + 2,25. Au biomicroscope on note une légère courbe dans l'hémicornée droite et deux petites amorces de dépôts en ligne à gauche. Elle nous avoue prendre Cordarone depuis 31 jours à 3 comprimés par jour (soit 93 comprimés, 18,6 g).

Observation n° 43 :

M^me^ H..., 77 ans.

Vient me consulter pour la première fois le 24 janvier 1964. Examen banal d'une artérioscléreuse présentant un début de cataracte cortico-nucléaire avec une acuité visuelle de 0,6 OD avec (35° + 0,50). Tension oculaire, réflexe oculaire, vision binoculaire normaux. Fond d'œil artériosclérose banale.

Elle est rhumatisante, traitée par le Docteur DAVID-CHAUSSE à Bordeaux. Le 16 septembre 1965 je suis frappé par l'existence d'une thésaurismose cornéenne, or elle prend depuis 18 mois du Quénercyl et 2 comprimés d'Elestol.

A droite l'aspect est complexe en moustache de chat, à gauche simple strie horizontale dans le secteur inférieur.

Aussi de 1965 à 1969 elle n'arrête pas le Quénercyl + Elestol alterné avec Plaquenil et sa thésaurismose augmente peu à peu. Le 14 mai 1969 troubles coronaires, son médecin prescrit du Cordarone 2 comprimés par jour. Le 12 août 1969, j'ai été frappé par l'augmentation de la kératopathie que je notais aussi le 17 octobre 1969, la dose étant de 1 comprimé et demi par jour depuis octobre. Le dépôt cornéen a nettement augmenté constituant un aspect typique de thésaurismose au stade II. Mais on note dans le dessin des lignes de forme nettement marquées et une imprégnation plus diffuse autour donnant l'impression que chaque ligne de dépôts « a bavé », (comme le flou qui entoure la photographie « bougée » d'une ligne) formant ainsi un nœud papillon typique à l'œil droit, à l'œil gauche plutôt en moustache de chat. Il est absolument impossible, même à l'examen biomicroscopique poussé de faire la part des dépôts des

antimalariques et de Cordarone. Il faut se référer aux dessins antérieurs pour avoir une idée. Il semble que les lignes de dépôts se soient nettement renforcées et que le Cordarone se soit surtout fixé autour des lignes de dépôts, les deux processus se sont intriqués. Il y a pas de signes fonctionnels.

Observation n° 44 :

M^me^ F..., 60 ans.

Est une malade ancienne revue le 19 novembre 1969, elle présente une acuité visuelle de 10/10 avec + 0,50. Elle présente une thésaurismose stade II en nœud papillon à droite, et à gauche au stade I.

Elle prend du Cordarone 2 comprimés par jour depuis 6 mois.

Il n'y a pas de manifestations fonctionnelles.

Observation n° 45 :

M. M... Albert, 74 ans.

Est suivi pour une cataracte sénile évoluant lentement, âgé de 74 ans, il résiste bien jusqu'en septembre 1968 où il présente une crise cardiaque importante traitée par Irrigor 2 comprimés, Cordarone 2 comprimés, Neutraphylline.

Examiné en Mars 1969 nous notons des « traînées sur la cornée » la notion de prise de Cordarone n'était pas mentionnée, le diagnostic n'est pas fait. L'examen actuel n'est pas motivé par la baisse de la vue, toujours à 0,7 faibles OD/OG, mais par des picotements oculaires. L'examen montre une conjonctivite à follicules disséminées sur la paupière inférieure et supérieure et une magnifique thésaurismose en aile de papillon à droite et en moustache à gauche, type II.

Cette conjonctivite est-elle le fait de Cordarone ? Dans l'ignorance d'une action semblable on prescrit un peu de Dulmicort qui soulage le malade.

Obs.	*Sexe*	*Age*	*Médecin*	*Aspect*	*Durée de prise mois × c.*	*Signes fonctionnels*	*Arrêt du traitemt*	*Evolution des dépôts Faits particuliers*
1	♀	59 ans	ROBIN	ST II/III	11 × 2	Baisse visuelle	Oui	amélioration rapide
2	♀	56 ans	FAU	ST II	18 × 3	Baisse acuité	Oui	faible 5 mois après
3	♂	69 ans	»	ST II	6 × 2	Baisse acuité	Oui	quasi totale 4 mois après
4	♂	73 ans	»	ST III	7 × 3	Baisse acuité	Oui	très faible
5	♂	70 ans	»	ST I	12 × 2	Baisse acuité		
6	♂	65 ans	»	ST I	8 × 2	Baisse acuité		
7	♂	63 ans	»	ST II/III	6 × 3	Fumées		
8	♂	73 ans	»	ST II/III	6 × 2	Fumées		
9	♂	76 ans	»	ST II/III	2 × 2	Fumées	Oui	aspect très peu marqué 4 mois après
10	♀	63 ans	»	ST I	4 × 2	Fumées		
11	♂	69 ans	»	ST II	6 × 2	Fumées		veut reprendre son produit
12	♀	76 ans	DURIEZ-PEYRAT	ST II				
13	♀	74 ans	»	ST I	3 × 2			
14	♀	67 ans	»	ST II	4 x 2 - 6 x 2			pas de changement en 6 mois
15	♂	55 ans	»	ST II	5 x 2 - 6 x 1			malgré traitement continué augmentation des dépôts
16	♂	47 ans	»	ST II	1 × 3		Oui	résorption très importante
17	♂	67 ans	»	ST I	6 × 3			pas de changement 6 mois après
18	♀	77 ans	»	ST II	6 × 2			pas de changement 6 mois après
19	♀	60 ans	»	ST I				
20	♂	78 ans	»	ST II	12 × 12			
21	♂	80 ans	»	ST I	4 × 2			
22	♀	66 ans	»	ST I	12 × 2			

23	♀	68 ans	»	ST III	12 × 2			
24	♀	63 ans	»	ST I	18 × 2			a cessé d'en prendre depuis 6 mois
25	♀	73 ans	»	ST I	12 × 2			
26	♂	72 ans	»	ST I	6 × 2			
27	♂	65 ans	MONTOUX	ST III			Oui	très diminué 4 mois après
28	♀	77 ans	»	ST II	12 × 2		Non	Pterygion O D G
29	♂	67 ans	»	ST I	1 1/2 × 3			
30	♀	61 ans	»	ST II	6 × 2			
31	♂	42 ans	»	ST I	4 × 2			
32	♀	72 ans	VIAUD	ST II	3 × 3			
33	♂	67 ans	»	ST I	3 × 2			
34	♂	68 ans	»	ST I	3 × 2			
35	♀	44 ans	MONOD	ST III	11 × 3	Baisse visuelle	Oui	
36	♂	63 ans	»	ST II	6 × 2			
37	♂	50 ans	»	ST II	6 × 2			
38	♀	65 ans	COLLIER	ST II/III	6 × 2		Oui	Dyschromatopsie
39	♀	72 ans	BERRONDO	ST II	6 × 2		Oui	amélioration moyenne
40	♂	69 ans	PEYRESBLANQUES	ST I/II	3 x 2 - 5 x 1	Baisse visuelle	Oui	baisse lente
41	♀	71 ans	»	ST I	12 × 2		Non	
42	♀	52 ans	«	ST I	1 × 3		Non	
43	♀	77 ans	«	ST II/III	8 × 2		Essai	
44	♀	60 ans	»	ST II	10 × 2		Non	
45	♂	74 ans	»	ST II	14 × 3		Essai	

III. — *DISCUSSION SYNTHETIQUE EN FONCTION DES DEUX CHAPITRES PRECEDENTS.*

CIRCONSTANCE D'APPARITION

L'affection générale pour laquelle les malades sont traités ne joue aucun rôle dans le déterminisme des lésions oculaires. Bien sûr, il s'agit d'angor coronarien mais certains malades étaient porteurs de diabète ; COLLIER a décrit des manifestations cornéennes chez les diabétiques. En aucun cas il n'y a eu d'intrication avec les manifestations précitées.

— Le sexe n'a aucune incidence (BOUATTOUR).

— L'âge serait un facteur prédisposant au détriment des malades âgés selon M^me^ C. LEYDER ; ce fait n'est pas signalé par les autres auteurs ; il est réfuté par BOUATTOUR.

La fréquence de la thésaurismose doit être analysée en fonction de la durée du traitement, de la dose totale et de la quantité ingérée chaque jour. Les chiffres bruts sont les suivants : WATILLON et Coll. 100 %, DEOADATI et Coll. 100 %, LEYDER 95 %, JOSEPH 93 %, BABEL et STANGOS 75,7 %, G. BONAMOUR, M. BONNET et BOUATTOUR 66 %, J. FRANÇOIS 42 %. Tous les auteurs nuancent leurs chiffres en fonction de la dose totale et de la dose *pro die* ; ceci doit être formellement indiqué.

— Dose totale : il a été observé des dépôts pour des doses allant de 4 g de Cordarone (Babel et Stangos) à 432 g (Leyder). Toutefois, si pour des doses aussi faibles que 4 g il a été constaté une thésaurismose, pour 260 g de Cordarone (Babel et Stangos) il n'y avait pas de microdépôts.

Pour notre part nous avons observé des dépôts avec 12 g. La quantité la plus importante de médicament ingéré était de 334 g prescrite pendant 18 mois.

— Dose journalière : la dose de 600 mg par jour ayant été conseillée au début, on voit apparaître presque automatiquement du 5e au 6e mois la thésaurismose avec cette quantité. Toutefois avec des doses plus faibles (200 mg par jour) la thésaurismose est absente alors qu'une augmentation de la posologie de deux mois à 400 mg *pro die* provoque la thésaurismose. WATILLON et Coll. signalent qu'avec un comprimé à 200 mg tous les deux jours, il n'y a pas de thésaurismose. Les facteurs individuels interviennent : pour 72 g de Cordarone à 300 mg par jour, un sujet présente une thésaurismose relativement importante et un autre une plus discrète pour une même quantité pendant le même temps.

Il faut insister sur la notion de seuil critique : au-delà d'un comprimé 1/4 par jour la thésaurismose est susceptible d'apparaître. Comme le précisent G. BONAMOUR et Coll. la notion des doses totales mais aussi d'étalement de la posologie est un fait à mettre en exergue. Pour notre part, nous avons observé une thésaurismose discrète après un an de traitement à 400 mg alors qu'elle était importante après un mois avec 600 mg. Nous retrouvons la même discordance puisque pour un an à 400 mg deux femmes du même âge ont fait l'une un stade I et l'autre un stade III. Toutefois nous observons une relative proportionnalité entre l'importance de la thésaurismose et la quantité journalière. Le stade II est atteint avec 600 mg par jour pendant un mois, le stade I est perceptible avec 1 comprimé pendant 5 mois ce qui est en désaccord avec le chiffre d'un comprimé 1/4 ; on peut donc considérer qu'avec 600 mg l'apparition de la thésaurismose est relativement rapide ; avec 400 mg et moins elle est beaucoup plus différée et moindre dans son intensité.

ASPECT CLINIQUE, REPERCUSSIONS FONCTIONNELLES

Bilatéralité : la symétrie est en général à peu près parfaite sauf au stade initial. LEYDER et DEODATI ont constaté des différences d'un œil à l'autre qui disparaissent lorsque le traitement est poursuivi. Rappelons l'aspect d'irrégularité et d'asymétrie dans un cas de ptérygion (MONTOUX).

Intensité des dépôts : la densité est dans l'ensemble proportionnelle à la durée du traitement et à la dose totale de médicament ingéré (BONAMOUR et COLL, BOUATTOUR). Toutefois, il existe des exceptions qui sont peut-être liées au facteur de susceptibilité individuelle (DEODATI, LEYDER, BABEL et STANGOS). L'état cornéen antérieur peut également avoir une influence. Un gérontoxon, un néphélion préexistant n'ont pas d'influence. Au contraire, une greffe perforante de la cornée a entraîné une absence de dépôt du côté opéré et un développement de l'autre. Par ailleurs le passage du stade II au stade III n'est pas obligatoire (steady state de FRANÇOIS) mais il est possible tardivement (à la troisième année, BABEL). Nous avons déjà fait des allusions à ce problème : l'intensité des dépôts est proportionnelle essentiellement à la dose journalière en particulier avec 600 mg par jour pendant 11 mois on observera un stade III alors que 400 mg pendant le même temps ne donne qu'un stade II. Cependant il n'y a bien entendu qu'une indication et non une proportionnalité formelle.

ASSOCIATIONS DES THESAURISMOSES

Une malade de PEYRESBLANQUES (obs 43) grande rhumatisante est suivie par le Professeur DAVID-CHAUSSE pour une P.C.E. A la suite de traitements intensifs au Quinercyl et Elestol alternés avec Plaquenil, elle présente une thésaurismose cornéenne typique « moustache de chat à droite et simple strie horizontale à gauche » (16 septembre 1965).

Or en mai 1969 son cardiologue lui prescrit du Cordarone pour des troubles coronaires graves. Le 12 août 1969 l'aspect de la thésaurismose a changé. Elle a augmenté de façon très importante mais « il est impossible même à l'examen biomicroscopique poussé de faire la part des dépôts antimalariques et cordarone. Il semble que les lignes de dépôts se soient nettement renforcées et que le Cordarone se soit surtout fixé autour des lignes de dépôts, les deux processus se sont intriqués ».

Cette observation est uniquement clinique. Toutefois elle permet de penser que la notion de « ligne de force cornéenne » existe, liée peut-être au mouvement des paupières avec le brassage des larmes. Les dépôts ayant lieu de manière identique, on peut admettre avec Jules FRANÇOIS que leur aboutissement ultime est la « cornea verticillata » de la glycolipidose et qu'ils suivent le même mécanisme. Il y aurait ainsi un mécanisme exogène (larmes) possible. Il ne faut pas oublier non plus que dans une observation de FRANÇOIS le dépôt ne s'est pas produit sur une greffe de cornée perforante, alors que le côté adelphe était atteint et que chez un malade de BABEL et STANGOS atteint de dystrophie cornéenne épithéliale bilatérale il n'y avait pas de dépôt au bout de trois mois à 600 mg — Il semblerait

donc y avoir un facteur indispensable lié à un état cornéen normal. Il faut également rappeler l'observation de MONTOUX qui présentait un ptérygion où l'on peut aussi faire intervenir les mouvements du film lacrymal.

Répercussions fonctionnelles : la fréquence est très diversement évaluée suivant que la question est systématiquement posée devant la constatation biomicroscopique de dépôt (ophtalmologiste) ou à l'inverse quand les médecins se bornent seulement à enregistrer les plaintes ne voulant pas susciter d'inquiétude auprès des malades. Un certain degré d'irritation oculaire, de photophobie et surtout la perception de halos colorés autour des lumières sont signalés par tous les auteurs. La fréquence va de 1 cas sur 10 (FRANÇOIS) à 1 cas sur 3 pour les petites statistiques. Par ailleurs c'est surtout au stade III que ces signes subjectifs existent (VERIN et PEYRESBLANQUES) mais ces symptômes ont été signalés au stade II (BOUATTOUR). La baisse de vision est possible (7/10 LEGRAND). Personnellement nous observons globalement 13 fois des signes fonctionnels parmi nos 45 malades ; mais sur 10 malades d'un ophtalmologiste, ils sont présents 10 fois avec dans 1 cas sur 2 baisse de l'acuité ; 7 autres ophtalmologistes ne font pas mention d'inconvénients subjectifs. La baisse de l'acuité visuelle peut atteindre 6/10 elle peut s'observer au stade III mais également au stade II et même au stade I ; enfin elle est signalée après 6 mois de traitement à 400 mg ce qui semble être un record.

EVOLUTION DU TEMPS :
DELAIS D'APPARITION ET DE REGRESSION

Les délais d'apparition sont étroitement liés à la dose totale ingérée et à son étalement quotidien avec les exceptions précédemment notées. L'observation la plus précoce est de 8 jours (LEYDER) avec 600 mg par jour. Les 9/10 des malades présentent l'atteinte cornéenne au bout de 8 mois. Toutefois, non seulement certains malades ne font pas de thésaurismose avec des doses fortes mais encore il existe un seuil critique d'apparition (WATILLON, BABEL et STANGOS, VERIN et PEYRESBLANQUES, BOUATTOUR). Deux fois la thésaurismose a été constatée chez nos malades après un mois de traitement, elle atteignait le stade II avec 600 mg et le stade I à la même dose ce qui met une fois de plus en évidence le facteur de susceptibilité individuelle.

La régression a été affirmée dans toutes les publications. Toutefois les délais en sont variables allant de 1 à 12 mois (WATILLON, VERIN). Chez tous les malades qui avaient été signalés comme ne présentant pas de disparition des dépôts une enquête a été faite qui a montré une amélioration qui n'avait pu être signalée au moment de la publication en raison de l'insuffisance de recul temporel. Toutefois, il a été démontré que la régression est d'autant plus différée après suspension thérapeutique que la dose journalière était plus élevée (600 mg) et a été prescrite longtemps. En diminuant cette dose de 600 à 200 mg alors que la thérapeutique était poursuivie, des passages du stade III au stade I et même la disparition des dépôts ont été observés. La régression est d'autant plus différée que la thésaurismose est importante (stade III) et que la dose journalière était forte (600 mg par jour). Deux fois il n'y avait pas d'amélioration 6 mois après arrêt du traitement, une fois l'amé-

lioration était très discrète 5 mois après l'arrêt d'un traitement poursuivi pendant 1 an et demi. Cependant ces faits demeurent assez rares. Sur 45 malades 7 fois la régression a été peu marquée ou nulle mais seulement dans des délais de 4 à 6 mois.

En conclusion d'après 251 thésaurismoses étudiées dans la littérature jusqu'à ce jour et 45 observations personnelles, nous pouvons préciser qu'il s'agit d'une accumulation de sédiments médicamenteux dans les parties superficielles de la cornée. Les qualificatifs kératopathie et surtout kératite doivent être écartés car il n'y a pas d'inflammation. Le mot dystrophie ne doit pas être prononcé puisque aucune dégénérescence ni état irréversible de la cornée n'a été signalé.

IV. — *EXAMENS COMPLEMENTAIRES SPECIFIQUES DE LA THESAURISMOSE*
EXAMEN HISTO-PATHOLOGIQUE.

En raison de l'importance de l'interprétation nous donnerons en totalité les protocoles anatomo-pathologiques déjà existants :

— J. FRANÇOIS.
— C. LEYDER.
— D. TOUSSAINT et S. POHL.

J. FRANÇOIS.

Désirant déterminer la nature des altérations épithéliales de la cornée, pratiqua un grattage de l'épithélium cornéen, dans trois cas.

Il a effectué sur ce prélèvement un dosage de l'iode par activation neutronique dans la BR en présence d'un étalon d'iode.

Dans le premier cas l'échantillon épithélial contenait un taux d'iode dépassant largement la normale. Cependant cet échantillon semble avoir été contaminé à la suite d'une désinfection cutanée.

Dans le deuxième cas, le taux d'iode était encore supérieur à la normale (4 fois).

Dans le troisième cas, comme dans le premier, une contamination iodée de l'échantillon paraît s'être produite, ce qui empêche de tenir compte du résultat des étalonnages 1 et 3.

En se fondant uniquement sur le second résultat on peut « estimer que la teneur des prélèvements en iode est de plus ou moins un pour mille ».

« Ce taux est assez faible et dans ce cas, le dépôt ne contiendrait pas plus de 0,3 % de cette substance. »

M^me^ C. LEYDER.

Les nombreuses recherches poursuivies au laboratoire n'ont jamais permis de reproduire les dépôts cornéens chez l'animal. Par contre, il a été donné d'énucléer un globe chez un patient préalablement traité par l'amiodarone et des études anatomo-pathologiques et micro-chimiques ont été effectuées sur ce prélèvement au service de recherche du Laboratoire LABAZ.

Chez le malade devant subir l'énucléation, fut prélevé du liquide lacrymal à l'aide d'un papier buvard stérile inséré dans le cul de sac conjonctival inférieur.

Ceci a permis l'analyse chimique du film lacrymal au cours du traitement par amiodarone et en particulier de préciser sa teneur en iode.

Sur la table d'opération, une petite quantité d'humeur aqueuse fut retirée par ponction de la chambre antérieure immédiatement après l'énucléation ; ceci en vue de déterminer la composition de l'humeur aqueuse.

Enfin, le globe fut dissocié en ses différentes parties, chacune conservée dans un fixateur particulier.

Voici actuellement les premiers résultats aimablement communiqués par le Docteur BARCHEWITZ du service de recherche du laboratoire LABAZ que nous remercions ici. Ces résultats ont été obtenus à la suite de l'examen histochimique de la cornée de l'œil énuclée chez un patient traité précédemment par Amiodarone.

« Les premières colorations de cornée ne mirent en évidence aucun dépôt.

» Il s'agissait de colorations panoptiques habituelles. Les dépôts ne sont donc pas préfigurés dans le cytoplasme. Des techniques plus spéciales permirent de les révéler, en particulier, la coloration argentaffine de Fontana.

» Grâce à ces colorations, il a été possible d'étudier les dépôts et surtout leur localisation en profondeur dans la cornée. »

» Comme nous le présumions ainsi que les autres auteurs, par le simple examen clinique au biomicroscope, ces précipités intéressent les différentes assises de l'épithélium cornéen et parfois la membrane de Bowman, mais sans jamais la franchir et passer dans le stroma sous-jacent.

» D'autres techniques histochimiques furent utilisées dans l'espoir d'établir la nature exacte de la surcharge.

» Nous savons histologiquement que ces dépôts ont un aspect croûtelleux, qu'ils apparaissent sous forme d'un croissant supra-nucléaire.

» Mais, en ce qui concerne leur nature, on pense à un caractère mélanique ou lipofuschinique (bien que les diverses réactions ne concordent tout à fait ni dans un sens ni dans l'autre) ou à un mélange des deux.

» Si l'on envisage le caractère mélanique, il faut, semble-t-il, plutôt songer à des promélanines étant donné leur absence de couleur naturelle.

» La composition chimique des différents éléments prélevés sur le globe énucléé (humeur aqueuse - humeur vitrée - liquide lacrymal), ne tardera pas à être connue, étant actuellement en cours d'étude. »

D. TOUSSAINT et S. POHL.

L'examen anatomo-pathologique des globes oculaires d'un patient traité au Cordarone dans le département de cardiologie de l'Hôpital Brugmann (Dr J. ENDORLE) et décédé dans le service de médecine interne de cet hôpital (Professeur P. LAMBERT) a pu être réalisé.

OBSERVATION CLINIQUE

Il s'agit d'un patient de 70 ans, angoreux, ayant présenté un infarctus myocardique postérieur en 1953 et ayant subi 5 ans plus tard une anastomose coronaro-mammaire. Un traitement à la trinitrine appliqué dès l'âge de 54 ans pour crises d'angor fut remplacé, en décembre 1968, par 3 comprimés à 100 mg par jour de Cordarone.

Quatre mois et demi après l'installation de cette dernière thérapeutique, nous avons observé l'apparition de discrets dépôts cornéens intra-épithéliaux aux deux yeux. La topographie et l'aspect de cette pigmentation répondaient à la description classique des altérations cornéennes dues au chlorhydrate d'amiodarone.

Après 7 mois et demi de cette thérapeutique, la posologie fut réduite à 2 comprimés par jour en raison de l'accentuation nette des dépôts intra-cornéens. Le patient ne présentait aucune plainte subjective. L'acuité visuelle était de 10/10 aux deux yeux sans correction. Les fonds d'yeux étaient normaux à tous points de vue.

Le décès, dû à une hémorragie cérébrale, fut constaté le 21 août 1969.

MATERIEL ET METHODE

Microscopie optique.

Les globes oculaires prélevés 30 minutes après le décès furent fixés au formol neutre à 10 % et inclus en paraffine ; ils furent coupés horizontalement.

Microscopie électronique.

Deux fragments superficiels de l'épithélium cornéen furent prélevés à la lame de rasoir 10 minutes après le décès. Les spécimens furent coupés en fragments de 1,3 mm fixés dans l'Os04 2% (Tampon Millonig, glucose), pendant 2 heures.

Après déshydratation alcoolique, ils ont été inclus dans l'épon. Des coupes ultrafines ont été colorées à l'hydroxyde de plomb, selon la méthode A. de Karnovsky (1961), seul ou associé à de l'acétate d'uranyle et examinées au microscope Siemens Elmiscop I.

RESULTATS

Miscroscopie optique.

La majorité des cellules basales et intermédiaires de l'épithélium cornéen contiennent des granulations intracytoplasmiques groupées en un croissant supranucléaire dont le bord concave coiffe le noyau (fig. 1).

Au nombre d'une vingtaine par cellule, ces granulations s'observent dans des groupes de cellules basales et intermédiaires contiguës. Il existe 3 ou 4 de ces groupes cellulaires sur les coupes horizontales passant par le centre de la cornée.

Ces granulations, invisibles sur les coupes non colorées et à l'examen en contraste de phase, ne sont pas biréfringentes et ne présentent pas de fluorescence primaire.

Elles ne se colorent pas au Mac Manus-Hotchkiss et réagissent négativement à la réaction au bleu de Prusse de Perls.

Par contre, elles sont argentaffines et argyrophiles et se colorent au noir Soudan, au bleu de Toluidine sans métachromasies et au réactif de Ziehl. La membrane de Descemet et l'endothélium cornéen sont normaux.

Microscopie électronique.

De très nombreuses inclusions intracytoplasmiques anormales s'observent dans les cellules épithéliales basales et intermédiaires de l'épithélium cornéen.

Disposées en amas irréguliers, elles sont très polymorphes arrondies, ovalaires ou polylobulées, très osmiophiles et limitées souvent par une membrane unitaire de type lysosomiale.

Leur taille varie de 0,15 à 0,50. Leur contenu est très hétérogène. Le composant le plus abondant se présente comme une alternance de bandes claires et sombres dont la périodicité est de 50 A. Cet aspect correspond à un empilement de sructures lamellaires concentriques organisées ou non autour d'un centre clair.

Ces formations sont parfois accollées les unes aux autres, réalisant un aspect polyobulé où existent plusieurs centres clairs.

Dans certaines inclusions lamellaires coexiste un matériel granulaire hétérogène non organisé et osmiophile.

Le deuxième type d'inclusion est représenté par des formations arrondies composées de doubles membranes écartées les unes des autres à 80 A en moyenne. Ces inclusions

sont également de taille variable (de 0,25 à 0,30) et sont plus rares que les précédentes. Des formes intermédiaires entre le premier et le deuxième types d'inclusion peuvent exister.

Le troisième type d'inclusions enfin est représenté par des formations arrondies dont le contenu est formé de constituants très hétérogènes : faisceau de lamelles parallèles, ébauches lamellaires encore mal organisées, matériel osmiophile finement granulaire et dense.

En certains points, une membrane unitaire de type lysosomial est visible. Le cytoplasme, de même que les divers organites cellulaires sont normaux. Le noyau est sans particularités.

DISCUSSION

L'étude en microscopie optique et électronique de l'épithélium cornéen d'un patient traité par amiodarone a permis de mettre en évidence un stockage de matériel anormal dans le cytoplasme de la majorité des cellules basales et intermédiaires.

Nature du matériel stocké.

A priori, cette accumulation peut provenir soit d'une modification du métabolisme cellulaire entraînant le stockage de certaines fractions cytoplasmiques, soit du dépôt de l'amiodarone elle-même.

L'ultrastructure des inclusions ressemble fort à celle des « pigments d'usure » ou lipofusines, résidus non hydrolysables de la digestion intralysosomiale d'organites cellulaires vieillis (Essner E. et Nevikoff A.B., 1960).

L'osmiophilie, l'aspect fréquent d'alternance de couches sombres et claires, de même que la périodicité du matériel stocké nous conduisent à penser qu'il s'agit de lipides complexes analogues aux lipides responsables de l'édification des membranes (Stoeckénius W., 1962). Les diverses réactions de coloration pratiquées en microscopie optique, confirment d'ailleurs cette hypothèse quoique aucune métachromasie n'ait pu être mise en évidence au niveau des granulations.

Par ailleurs, rien de la structure moléculaire de l'amiodarone ne permet de soupçonner qu'elle soit capable de s'organiser en lamelles. Cette molécule n'a en effet rien d'un amphipathe.

Il est donc raisonnable de penser que l'amiodarone n'est pas stockée elle-même au niveau de cellules cornéennes comme le suggèrent les expériences de FRANÇOIS (1968) qui n'ont pas mis en évidence une augmentation significative du taux d'iode au niveau des cellules prélevées par grattage.

Cordarone influencerait donc plutôt le métabolisme cellulaire en accélérant l'autophagie normale et la formation de pigments d'usure. Cependant, un métabolisme cornéen intact paraît être un facteur indispensable à l'accumulation de ces dépôts ce qui signifierait que l'amiodarone n'agisse que sur une cellule cornéenne saine.

L'observation de BABEL et STANGOS (dystrophie cornéenne bilatérale chez une patiente soumise pendant 3 mois et demi à un traitement de 600 mg par jour d'amiodarone, sans aucun dépôt cornéen) et le cas de FRANÇOIS mentionné par ces auteurs (malade dont la cornée droite présentait d'importants dépôts, alors que la cornée gauche greffée était indemne) sont en faveur de cette hypothèse.

Localisation du matériel anormal.

Le matériel anormal stocké paraît localisé dans les lysosomes, tant à cause de la présence d'une membrane unitaire limitant l'inclusion, qu'à cause de sa ressemblance avec les lipofuschines toujours intralysosomiales. Il nous a cependant été impossible, par manque de matériel, de mettre en évidence les phosphatases acides, qui seules, permettent d'affirmer la réelle nature lysosomiale d'une inclusion (De Duve C. et Wattiaux R., 1966).

FRANÇOIS (1968) a souligné la similitude de l'aspect biomicroscopique et clinique des trois atteintes cornéennes suivantes : la dystrophie de Fleischer, symptôme débutant, parfois isolé de maladie de Fabry, l'atteinte cornéenne par chloroquine et l'atteinte cornéenne par amiodarone. Cependant, l'ultrastructure des inclusions diffère entièrement de celles décrites au niveau des viscères dans la maladie de Fabry. Quoiqu'il s'agisse de lipides dans les deux cas, le mécanisme de stockage doit probablement être différent et seule une étude comparée en microscopie électronique de ces trois affections pourrait préciser nos connaissances à ce sujet.

CONCLUSION

La thésaurismose cornéenne par amiodarone se caractérise par la présence de nombreuses inclusions lysosomiales de nature très probablement lipidique, situées dans le cytoplasme des cellules basales et intermédiaires de la cornée. Ces lipides correspondent vraisemblablement à des lipofuschines.

L'amiodarone accélèrerait le métabolisme cellulaire cornéen à condition que ce dernier soit intact.

En résumé Cordarone (ou un autre métabolite) se déposerait au niveau des couches épithéliales. Toutefois, ceci n'explique pas pourquoi après suspension du traitement la régression objective de la surcharge demande plusieurs mois et réclame d'autant plus de temps que l'imprégnation a été plus prolongée. Aussi un programme d'études ultrastructurales est actuellement en cours. Les résultats définitifs en seront ultérieurement publiés avec l'appui de documents photographiques ; en voici les premiers résultats qui nous ont aimablement été communiqués par le département de microscopie électronique de la Faculté des Sciences de Bordeaux.

« Les dépôts de surcharge prédominent à l'extrême surface antérieure du stroma à proximité immédiate de la membrane de Bowman ; les dépôts sont de forme circulaire, leur taille n'excède jamais 1 micron, les sédiments sont de forme circulaire régulière et ne provoquent aucune réaction cellulaire inflammatoire. »

Il est évident que l'on comprend alors les possibilités de phénomènes subjectifs (perception entoptique de halos) dès qu'une accumulation relativement importante se développe au niveau précité ; de même on s'explique la relative

lenteur d'élimination du sédiment puisque celui-ci n'est pas entraîné par la régénération physiologique de l'épithélium mais par la déturgescence intracornéenne. De surcroît il semble nécessaire de préciser la situation topographique exacte des dépôts par rapport aux constituants cornéens : sont-ils au niveau des fibrilles ou dans les kératocytes ? Seuls la section et l'examen de nombreux blocs seront susceptibles d'apporter une certitude.

ETUDE ISOTOPIQUE DE LA SECRETION LACRYMALE

L'accumulation d'éléments étrangers à la cornée au niveau de cette membrane peut se produire par trois voies :

— Par l'humeur aqueuse lorsque existe une altération de l'endothélio-descemet. Les anomalies prédominent alors à la face postérieure de la membrane et sont aisément reconnues par le biomicroscope. Ce n'est point le cas en l'occurrence des dépôts qui nous occupent.

— Par la circulation sanguine péri-lymbique : la topographie est alors circulaire comme dans le cas de l'anneau de Kayser-Fleischer.

— Par imprégnation directe antérieure ce qui a été démontré chez les sujets manipulant les révélateurs photographiques à base d'hydroquinone. Du point de vue clinique les dépôts siègent ou prédominent dans l'aire de la fente palpébrale. Cette éventualité est observée avec les antimalariques de synthèse et le Cordarone. On peut alors évoquer la participation du film lacrymal précornéen. En effet, lorsque la répartition de celui-ci est modifiée il existe une asymétrie de la thésaurismose (cas du malade de J. François chez lequel la présence des dépôts n'a pas été constatée du côté où avez été pratiquée une greffe transfixiante). Le Dr MONTOUX a constaté sur un œil porteur d'un ptérygion une répartition topographique tout à fait différente de l'autre œil qui était indemne de cette prolifération. Le passage par les larmes peut être affirmé pour les antipaludéens de synthèse puisque la scintigraphie à l'iodoquine (BLANQUET et COLL.) a mis en évidence une image lacrymale à côté de l'image oculaire. Des essais de marquage ont été pratiqués avec Cordarone ce qui est théoriquement possible puisque la molécule comporte deux atomes d'iode susceptibles d'être remplacés par I 131.

Les premiers essais ont mis en évidence une image lacrymale sans scintigraphie oculaire en même temps que le prélèvement des larmes témoignait de la présence de l'isotope radio-actif lors du comptage. Toutefois, ces études sont actuellement reprises car il est beaucoup plus sûr d'utiliser du Cordarone dont l'iode marqué a été incorporé au cours de la synthèse plutôt qu'un marqueur rendu radio-actif par échange isotopique. De surcroît il sera nécessaire de pratiquer l'étude chromatographique des larmes recueillies afin de préciser la nature exacte du composé radio-actif qui s'y trouve. Enfin, le transit ayant été pratiqué chez des sujets exempts de tout traitement par Cordarone il sera nécessaire d'étudier le système lacrymal chez des malades soumis à la thérapeutique depuis un certain temps. Deux questions méritent également d'être soulevées : pourquoi Cordarone ne passerait-il seulement que dans les larmes ?

Pourquoi les autres médicaments iodés dont le passage lacrymal est bien connu ne provoquent-ils pas de thésaurismose ?

A la première question on peut répondre que si Cordarone comme d'autres dérivés iodés possèdent un transit lacrymal ce n'est nullement une raison suffisante pour affirmer la fixation du médicament et son accumulation au niveau des membranes postérieures de l'œil. Au contraire iodoquine partage le tropisme de la chloroquine pour les structures pigmentées. Des travaux récents pratiqués dans le laboratoire du Professeur BLANQUET permettent d'avancer l'hypothèse suivante : plutôt que de stipuler la formation d'un complexe avec échange électronique entre la mélanine et l'azote de la quinoline (Blois) il semble plus logique de suggérer que l'iodoquine est conjuguée au niveau du foie peu de temps après l'ingestion dans un but de détoxication partielle (ce qui se traduit par l'apparition d'une

image floue autant que fugace au niveau du foie trois à quatre heures après la prise orale). Secondairement le produit pourrait être scindé avec dépôts secondaires de l'iodoquine (ou de la chloroquine) au niveau des tissus qui possèdent des glycuronidases comme c'est le cas en particulier du tissu mélanique. Ainsi serait expliquée l'image scintigraphique double obtenue à l'iodoquine marquée (œil et glande lacrymale) alors que seule la glande lacrymale s'extériorise avec Cordarone marqué.

La seconde question laisse le champ libre à toutes les hypothèses tant que l'on n'aura pas analysé de façon précise le contenu des larmes par la chromatographie. Si Cordarone y est retrouvé sans altération de sa molécule on peut arguer de l'insolubilité relative du produit ou de la présence d'impuretés responsables d'un tel processus ; si au contraire on retrouve un métabolite de Cordarone il sera nécessaire de la définir de façon précise afin d'expliquer pourquoi sa responsabilité est en cause.

En tout cas les confirmations éventuelles fournies par la microscopie électronique et par le marquage aux radioisotopes seront nécessairement différées. L'expérience ayant prouvé (MAGENDIE, BESSIERE et COLL.) que dans les thésaurismoses par A.P.S. lorsque la rétine était en cause il apparaissait longtemps avant la déchéance maculaire un syndrome d'imprégnation infraclinique, il était logique de surveiller la rétine par des bilans fonctionnels systématiques. Nous présenterons les résultats de la littérature de façon chronologique ; l'examen de nos malades personnels ayant révélé l'intégrité de la macula mais sans l'appoint de paramètres fonctionnels (périmétries, sens chromatique, examens électriques) sans lesquels toute discussion sur la possibilité de répercussion rétinienne ne peut être qu'approximative.

V. — *BILAN OPHTALMOLOGIQUE EXTRA-CORNEEN ET CORDARONE.*

La similitude biomicroscopique, clinique des dépôts cornéens par Amiodarone, thésaurismose médicamenteuse avec les dépôts observés au cours des traitements par les antimalariques de synthèse a soulevé dès les premières constatations des craintes quant à la possibilité d'une atteinte rétinienne justifiant une surveillance ophtalmologique globale des malades soumis à un tel traitement. Certes, on peut décrire quelques différences cornéennes : la thésaurismose par antipaludéens de synthèse est facultative (de 30 à 70 % des malades, alors qu'elle est pratiquement obligatoire chez les malades qui reçoivent Cordarone aux doses thérapeutiques conseillées jusqu'à ce jour. Si la topographie des dépôts est identique la couleur est quelque peu différente, brun mordoré pour Cordarone, gris bleuté pour les A.P.S. Enfin, la thésaurismose est reproductible chez les animaux et en particulier chez le rat recevant de la chloroquine alors qu'il a été impossible de réaliser de tels dépôts chez tous les animaux d'expérience (cobaye, rat, souris, chat, chien, lapin, porc, singe). Il est évident toutefois que l'on ne peut nullement exciper de telles différences pour exorciser la possibilité d'une participation chorio-rétinienne. C'est pourquoi nous analyserons de façon chronologique les études fonctionnelles pratiquées par les différents auteurs.

J. FRANÇOIS dans 4 cas où l'Amiodarone était administré depuis 1 à 2 ans, a fait un examen objectif et fonctionnel très approfondi. Les fonctions visuelles et l'examen ophtalmoscopique étaient normaux. La fluoro-angiographie

rétinienne n'a montré aucune fluorescence anormale. L'électrorétinogramme et l'électro-oculogramme étaient parfaitement normaux. Il ajoute qu'il sera intéressant d'examiner à l'occasion d'une autopsie les globes oculaires et plus particulièrement la choroïde et la rétine d'un malade traité à l'amiodarone et de voir si l'on y trouve des dépôts du produit.

WATILLON, LAVERGNE et J.-Fr. WEEKERS ont constaté 3 glaucomes chroniques préexistant au traitement et écrivent que rien ne permet d'incriminer une hypertension oculaire au traitement par le Cordarone.

Chez 29 patients, les fonctions visuelles ont été étudiées par : 1° le campimètre de Friedmann ; 2° la mesure de la fréquence critique de fusion à 0° et à 10° nasal; 3° la périmétrie quantitative de 0° à 10° nasal et temporal sur l'axe horizontal 0°-180°; 4° la recherche de la vision des couleurs; 5° la mesure du seuil de sensibilité lumineuse absolue.

D'autre part, l'examen biomicroscopique de la rétine maculaire a été également pratiqué. Aucun trouble fonctionnel n'a pu être attribué à ces lésions dans le groupe de patients explorés. On peut donc admettre que les anomalies constatées au niveau du fond d'œil sont vraisemblablement des lésions de dystrophie sénile. Celle-ci est peut-être favorisée par l'affection cardiovasculaire qui a justifié le traitement par le Cordarone.

DEODATI, BEC, CUQ et VERGNES écrivent que la rétine maculaire apparaît sans anomalie, les zones dépigmentées que l'on note dans 3 observations paraissant banales pour l'âge des patients. 5 E.R.G. pratiqués après 6 mois de traitement sont restés normaux. Mais le problème posé, ajoutent-ils fort logiquement, doit être abordé avec prudence.

BABEL et STANGOS ont soumis 20 patients à des examens répétés ; 6 malades ayant été suivis pendant une durée de 1 à 4 mois et demi après l'arrêt du traitement. Les fonctions visuelles ont été étudiées de la façon suivante :

1° Appréciation du sens chromatique au moyen des planches isochromatiques d'Ishihara et du test 100-Hue de Farnsworth.

2° Examen du champ visuel cinétique au périmètre de Goldmann tests 1/1, 1/2, 1/3, 1/4 à tous les méridiens de 30° en 30°.

3° Examen de la périmétrie statique au périmètre de Goldmann pour le méridien 0°-180°, avec correction pour les points situés à moins de 25° du centre au test de 1/4 mm^2.

4° Examen de la F.C.F. et de la périmétrie à papillotement, selon la méthode décrite par Babel et Coll. (1969).

5° Epreuve d'adaptation à l'obscurité (25 à 30') ; examen au moyen de l'adaptomètre de Goldmann-Weekers après préadaptation à 2000 Lux durant 5'.

6° Examen électrorétinographique à différentes intensités et fréquences, la rétine étant en état photopique, avec étude des potentiels oscillatoires à l'aide d'un moyenneur Biomas 1 000 ; *stimuli diffus* blancs et rouges (filtres Kodak-Wratten 26 — stimulateur Grass PS2, intensité maximale 1 500 000 candela, à une distance de 60 cm).

Parmi les patients qui ont subi l'épreuve de la fréquence critique de fusion ou mieux la périmétrie à papillotement, 4 malades ont un déficit de la fréquence de fusion fovéale ; cette légère chute en V de la F.C.F. est attribuée aux opacités cornéennes car les 4 malades étaient porteurs d'opacités au stade III (cornée +++). Ce qui permet de conclure que les examens fonctionnels ont prouvé que le système sensoriel et de transmission n'est pas touché. Il n'a

jamais été observé de baisse de l'acuité visuelle ni d'altérations du fond d'œil qui puissent être mises sur le compte de l'amiodarone. Le sens chromatique, la périmétrie dynamique et statique, l'adaptation à l'obscurité et l'E.R.G. sont toujours demeurés normaux, pour autant que la rétine n'était pas altérée par un processus d'angiosclérose.

Le problème d'un retentissement éventuel sur le cristallin est évoqué puisque les patients affectés d'opacités cristalliniennes antérieures au traitement ont été exclus. Le cristallin n'a pas été altéré. De plus il est précisé que l'appréciation d'éventuelles altérations cristalliniennes consécutives à cette thérapeutique est impossible sans épreuve biochimique ; en effet, la plupart des patients sont âgés de plus de 60 ans. BROEKHUYSEN et COLL. (1969) ont démontré chez tous les animaux d'expérience que la teneur en iode du cristallin est faible. Il faut remarquer que puisque la thésaurismose n'est pas reproductible chez l'animal, on ne voit pas pourquoi on pourrait établir des analogies quant à l'état de la lentille chez l'animal. Quoi qu'il en soit l'étude de Babel et Stangos est d'une importance capitale puisque les sujets ont fait l'objet d'un bilan minutieux avant toute thérapeutique et que les porteurs d'anomalies du cristallin ou de la rétine ont été préalablement éliminés.

VERIN et PEYRESBLANQUES ont surveillé 51 malades soumis au traitement. Tous les trois mois le bilan suivant a été réalisé (Check up) préconisé antérieurement par BESSIERE et COLL., pour les malades soumis au traitement par chloroquine :

— acuité visuelle de loin et de près prise dans des conditions d'éclairement antérieurement précisées ;

— examen des milieux transparents à l'éclairage oblique et au biomicroscope ;

— examen du fond de l'œil avec s'il y a lieu biomicroscopie au verre à trois miroirs de Goldmann ;

— prise de la tension oculaire à l'aplanation ;

— enregistrement du champ visuel à l'appareil de Goldmann et du graphique de périmétrie statique avec le dispositif de Goldmann suivant le méridien 0-180° ;

— étude du sens chromatique à l'aide de l'atlas d'Ishihara de l'anomaloscope de Nagel et du test de Farnsworth 100 hue ;

— mesure de la courbe d'acuité visuelle en basse luminosité selon la technique préconisée antérieurement dans la détection des scotomes centraux infracliniques avec calculs de l'indice EDA au palier de l'acuité la meilleure ;

— prise de l'électrorétinogramme selon la technique de Jayle ave enregistrement des potentiels en adaptation moyenne selon la technique pratiquée à Bordeaux.

Il est évident qu'un bilan aussi complexe représente un motif supplémentaire d'angoisse pour des malades par ailleurs passablement atteints. Le caractère astreignant de ce bilan explique qu'après un an et demi de surveillance, 26 malades aient subi régulièrement la mesure des paramètres fonctionnels précités.

Il est dégagé la notion capitale que 30 malades avaient un ou plusieurs paramètres fonctionnels anormaux avant tout traitement. Il est précisé que ce fait était aisément prévisible puisqu'il s'agit par définition de sujets artérioscléreux dont l'irrigation rétinienne peut être déficiente comme l'on fait remarquer très justement WATILLON et COLL. il est donc évident qu'il est particulièrement contestable d'incriminer Cordarone dans l'origine d'une insuffisance visuelle si les tests de mesure sont pratiqués pendant le traitement et non avant. D'ailleurs une éventuelle amélioration

des paramètres fonctionnels après suspension du médicament n'aurait de valeur qu'à la condition que le sujet ne soit plus son action thérapeutique du médicament qui est caractérisé par sa rémanence dont témoignent des critères électrocardiographiques. Pour les malades surveillés après 18 mois aucun malade ne présentait de détérioration par rapport aux examens antérieurs ; chez 4 malades même l'E.R.G. était amélioré ce qui se conçoit aisément puisqu'il s'agissait de symptômes électriques de vasculopathies rétiniennes qui peuvent avoir bénéficié de l'influence directe du traitement.

Est citée également l'opinion de ROUX qui a pratiqué chez des marins des tests fonctionnels extrêmement précis notamment champ visuel, étude du sens chromatique et E.R.G. ; 11 sujets placés par la suite sous Cordarone ont été réexaminés avec l'aide des mêmes paramètres, aucune altération n'a été observée.

BOUCHAT a présenté l'iconographie d'un malade de 56 ans porteur d'une thésaurismose bilatérale et symétrique dont les maculae étaient ternes, l'E.R.G. normal, mais la valeur différentielle de l'E.O.G. très abaissée. Toutefois il est signalé que les examens du F.O. et de l'E.O.G. n'ont été pratiqués qu'une fois constituée la thésaurismose cornéenne mais il n'y a malheureusement pas eu d'examens de cet ordre avant la mise en œuvre de la thérapeutique. Ils ne peuvent donc avoir qu'une valeur indicative.

Par ailleurs, le malade dont il s'agit est âgé de 56 ans et diabétique.

Pour ces différentes raisons on ne peut établir un lien rigoureux de cause à effet entre les modifications du fond d'œil et de l'E.O.G. et la thérapeutique. PERDRIEL et CHEVALERAUD pensent que l'E.O.G. serait plus sensible que

l'E.R.G. dans la surveillance des affections chorio-rétiniennes. Cependant, cette opinion est actuellement très controversée puisque les variations de l'E.O.G. chez le même sujet à différents moments de la journée et suivant les conditions d'illumination ambiante représenteraient pour les promoteurs de l'électro-oculographie une raison d'être circonspect sur l'interprétation physiologique de ce test et par conséquent sur les déductions physiopathologiques éventuelles. D'autre part, l'étalonnage des sujets normaux porte sur un échantillonnage de sujets de moins de 50 ans alors que les déductions pathologiques établies par certains concernent des malades dépassant très souvent cet âge ; comme pour les autres explorations fonctionnelles on connaît la très grande dispersion des valeurs physiologiques après 50 ans posant une fois de plus le problème de la discrimination entre les anomalies gérontologiques et les désordres gériatriques. Comme d'autre part on a voulu faire de l'E.O.G. un test de référence de l'état de l'épithélium pigmentaire on peut s'étonner qu'il n'y ait pas de différence entre les valeurs obtenues chez les sujets de race blanche et ceux de race noire.

THILGES et LEGRAND pensent que la rétine pour le moment n'est pas compromise.

Chez 6 des 7 malades de JURY un certain degré d'artériosclérose maculaire préexistait au traitement.

BONAMOUR, M. BONNET et BOUATTOUR signalent l'absence de répercussion sur la tension oculaire. 26 malades ont eu leur segment postérieur étudié à l'ophtalmoscope et au biomicroscope, la périmétrie dynamique et le tracé statique, le sens chromatique, l'E.R.G. et l'E.O.G. ont également été étudiés (24 C.V., 25 visions des couleurs, 6 E.R.G., 12 E.O.G.). La conclusion en est la suivante : on n'a jamais

observé de modifications du fond d'œil, de l'acuité visuelle, du sens chromatique, du champ visuel, de l'électrorétinogramme et de l'électro-oculogramme. BOUATTOUR conclut fort logiquement : quelques malades sont traités en Belgique depuis plus de 7 ans et ne présentent auune lésion ; toutefois à notre avis, le risque ne doit pas être éliminé formellement avant un recul de moins de 10 ans. FELS fait état d'un recul de 8 ans. Récemment HENKES insiste sur l'absence de dérèglement électrorétinographique.

Au total 143 malades dans des délais excédant souvent 2 ans ont été soumis aux contrôles les plus perfectionnés dont dispose la technique ophtalmologique actuelle et ceci de manière régulière.

Aucune anomalie imputable au traitement n'a été retrouvée à la condition expresse d'exclure tous les désordres préexistants qui sont relativement fréquents puisque un athéromateux myocardique a toute raison de présenter un certain degré d'artériosclérose rétinienne se traduisant à tout le moins par l'altération d'un ou de plusieurs paramètres d'exploration fonctionnelle. Cette condition rend pour le moment actuellement contestable (en accord avec son auteur) la seule anomalie E.O.G. rapportée. Toutefois, il est bien évident qu'il ne faut pas exclure la possibilité d'une idiosyncrasie, c'est-à-dire que la surveillance ophtalmologique complète du plus grand nombre possible de malades est souhaitable. Nous y reviendrons. Un autre fait clinique mérite mention, récemment SARAUX et CAVICCHI d'une part, P. FRANÇOIS, WOILLEZ et CARROUGES d'autre part, ont rapporté 5 cas de névrite indiscutable par amoproxan (Médérel). Ce médicament a les mêmes indications thérapeutiques que l'amiodarone. Il est donc possible que certains praticiens associent ces deux médications. Aussi en cas de névrite éventuelle où la responsabilité de Cordarone

pourrait être engagée il faudrait à tout prix qu'une anamnèse serrée éliminât formellement un antécédent d'ingestion d'amoproxan. L'absence de désordre infraclinique par Cordarone au niveau de la rétine à la condition d'éliminer tout désordre préexistant du fond d'œil et toute ingestion médicamenteuse associée nous semblent être un élément capital dans la discussion des possibilités de prévention de la thésaurismose cornéenne.

VI. — *DEDUCTIONS PROPHYLACTIQUES.*

D'après 251 thésaurismoses décrites, nous pouvons donner la fiche signalétique de cette accumulation cornéenne iatrogène.

— Du point de vue morphologique, développement dans l'aire de la fente palpébrale avec en profondeur possibilité de participation des couches toutes superficielles du stroma.

— Du point de vue répercussions fonctionnelles, variabilité très grande des constatations et plus grande fréquence de troubles subjectifs au stade III.

— Du point de vue évolutif, apparition précoce possible après 12 jours de traitement et avec des doses faibles (4 g). Toutefois *la notion d'étalement des doses semble au moins aussi importante que la quantité totale.* La thésaurismose est facultative ou longtemps différée entre 200 et 400 mg quotidiens, elle est quasi obligatoire avec 600 mg *pro die.* D'autre part, les délais de régression, qui jusqu'ici ont été constamment observés, sont d'autant plus importants que l'imprégnation a été plus prolongée et plus marquée. Il n'est pas exclu que chez certains malades, 8 à 12 mois soient nécessaires pour une régression anatomique complète.

— En ce qui concerne (par analogie avec les antipaludéens de synthèse) la possibilité d'une répercussion sur la choriorétine, 143 protocoles détaillés écartent pour le moment cette éventualité. *Une condition expresse doit être formulée dans cette surveillance qui est encore nécessaire pendant plusieurs années : l'appréciation des fonctions visuelles doit être évaluée avant toute thérapeutique par Cordarone.* Il est trop facile d'incriminer la rétine alors

qu'une déprédation préalable des paramètres fonctionnels a été signalée chez 30 malades sur 51, ce qui est normal puisqu'il s'agit d'artérioscléreux.

— Le cristallin, la tension oculaire ne subissent pas de répercussion lors du traitement par Cordarone. Le nerf optique est également indemne à la condition d'exclure toutes associations morbides, en particulier dans le cas des névrites par amoproxan.

Aucun traitement efficace de la thésaurismose n'ayant été signalé malgré l'essai de LEYDER avec le mercaptan, on doit considérer qu'il faut essayer de prévenir les désordres cornéens par une conduite adaptée. On doit, en effet, constamment se rappeler que le médicament permet d'assurer une existence relativement confortable à des malades en danger de mort et qu'il est le seul dans bien des cas à fournir un soulagement efficace. Aussi les fonctions visuelles de réception n'encourant aucun risque et malgré le facteur de susceptibilité individuelle, la cornée étant d'autant plus imprégnée que la dose journalière est plus forte, il semble s'agir d'un problème de stratégie qui peut être résumé comme suit :

1° Tous les malades devant être soumis à un traitement par Cordarone, recevront les doses efficaces minima. Lorsque la dose d'attaque (en général 600 mg) aura produit son action bénéfique, le plus souvent en quelques jours, le médecin généraliste ou le cardiologue devra par tâtonnement, trouver la dose d'entretien (400 ou même 200 mg), qui suffit à pérenniser cette amélioration.

2° Pour les malades déjà sous Cordarone, mais qui ne présentent pas de signes fonctionnels, il faut conseiller une réduction de la dose de la même manière.

3° Pour ceux qui présentent des symptômes fonctionnels, il semble préférable d'interrompre jusqu'à dispari-

tion des troubles subjectifs pour reprendre plus tard avec des doses inférieures.

Il s'agit d'ailleurs d'une simple suggestion de traitement qui n'a nullement la prétention d'être érigée en dogme. En effet, du point de vue pharmaco-dynamique, le médicament est caractérisé par sa rémanence, c'est-à-dire par une activité prolongée malgré l'arrêt du traitement. Aussi tout en conseillant une posologie minimum adaptée, certains se trouveront peut-être mieux d'adopter une prescription discontinue, par exemple 20 jours sur 30.

VII. — *CONCLUSIONS.*

L'Amiodarone (Cordarone), nouvelle médication antiangoreuse présentée en comprimés dosés à 200 mg, permet à de nombreux insuffisants coronariens de mener une existence relativement confortable par la suppression ou la réduction considérable du nombre des crises ; particulièrement maniable et de très faible toxicité, elle représente selon les cardiologues et les généralistes une médication susceptible d'agir dans des cas où d'autres traitements à visée identique sont inefficaces. Cependant, l'amiodarone provoque des dépôts cornéens et le but de ce travail établi d'après 251 observations (dont 45 personnelles) a été de dégager les circonstances qui restent le plus souvent sans expression clinique notable.

Du point de vue clinique, à l'exception de quelques détails séméiologiques, l'identité est presque absolue avec les dépôts induits par les A.P.S. Toutefois, alors que la thésaurismose est facultative même à fort dosage avec les antimalariques, elle semble être d'une extrême fréquence aux doses thérapeutiques d'Amiodarone initialement conseillées (90 à 100 % pour 600 mg par jour au bout de 5 à 6 mois). Bien que ces dépôts aient été observés pour des quantités comprises entre 4 g et 432 g de produit, il semble nécessaire d'insister sur le fait que, mises à part les fréquentes possibilités de susceptibilité individuelles, la rapidité et l'importance de l'imprégnation sont fonction surtout de la dose quotidienne : pour 600 mg par jour la thésaurismose est quasi automatique, pour 400 mg par jour elle est très fréquente, mais l'éclosion souvent différée, pour 200 mg par jour elle est rare et se limite à des formes de début. Cette notion de proportionnalité relative

est importante, car elle conditionne également l'éventualité de la régression ; jusqu'ici celle-ci a été constamment observée, mais a pu demander des délais allant de 8 mois à 1 an ; plus le traitement a été prolongé à une dose forte, plus la régression après suspension de la médication sera différée. Jusqu'à ce jour il n'a pas été signalé de phénomènes de non-réversibilité ; le cristallin, la tension oculaire ne subissent pas de répercussion thérapeutique. Contrairement à ce que l'on aurait pu craindre, la rétine maculaire n'est également pas compromise ; 143 malades ont subi une exploration fonctionnelle poussée dans différentes cliniques universitaires de France, de Suisse, de Belgique et des Pays-Bas : il n'a jamais été observé l'apparition de lésion du fond d'œil ni d'aggravation d'anomalie préexistante, dont la fréquence est très grande chez de tels malades, qui sont par définition des artérioscléreux. D'après les bilans microscopiques et isotopiques, il semble que l'Amiodarone imprègne directement la cornée par la voie lacrymale sans posséder le tropisme de la chloroquine pour le tissu pigmenté. Il est évident que de nombreuses années seront encore nécessaires pour consacrer cette notion d'innocuité d'autant qu'une idiosyncrasie est toujours possible. Néanmoins, tant que l'on aura pas trouvé un traitement local des dépôts, il semble que l'on puisse en réduire la fréquence et l'intensité, par la tactique posologique suivante : prescription discontinue 20 jours sur 30 ; ou bien après que la dose d'attaque aura produit une action bénéfique (600 mg), on devra par tâtonnement trouver la dose d'entretien minimum (400 et même 200 mg), qui suffit à entretenir ce résultat. Bien entendu, les malades déjà sous Cordarone, mais sans signes fonctionnels (halos, brouillard), subiront une diminution de la dose compatible avec l'activité thérapeutique. Enfin, en cas de signes fonctionnels, il semble préférable d'interrompre momentanément

le traitement jusqu'à disparition des troubles subjectifs pour le reprendre si nécessaire plus tard, à des doses inférieures.

Ainsi, tout en continuant à surveiller les fonctions visuelles du plus grand nombre possible de malades, on pourra accepter logiquement le risque thérapeutique qui permet à des coronariens graves de vivre de façon supportable.

BIBLIOGRAPHIE

Babel J., Stangos N., Ferrero C. — Thésaurismose cornéenne due au Cordarone. *Thérapie,* 1970, *25,* 331-334.

Babel J., Stangos N. — Lésions oculaires iatrogènes ; l'action d'un nouveau médicament contre l'angor pectoris. *Arch. Ophtal.* (Paris), 1970, *30,* 3, 197-208.

Bessière E., Vérin Ph., Le Rebeller M.J., Descamp F., Safi N. — A propos de la scintigraphie. Soc. d'Ophtal. de Bordeaux et du Sud-Ouest. Ambarès, le 20 octobre 1968. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1968, *68,* 11, 879-892.

Blanquet P., Bessière E., Pesme D., Vérin Ph., Le Rebeller M.-E., Safi N. — A propos de la scintigraphie oculaire. *Bordeaux Médical,* 1968, *12,* 2301-2305.

Bonamour G., Bonnet M., Bouattour M. — Lésions cornéennes au cours du traitement par l'Amiodarone. Société d'Ophtalmologie de Lyon, 15 février 1970. A paraître in *Bull. Soc. Ophtal.* 1970.

Bouattour A. — Les manifestations ophtalmologiques au cours du traitement à l'Amiodarone. Thèse Montpellier, 1970.

Broekhuysen J., Laruel R. et Sion R. — Recherches dans la série des benzofurannes. Etude comparée du transit et du métabolisme de l'amiodarone chez diverses espèces animales et chez l'homme. *Arch. int. Pharmacodyn.,* 1969, *177,* 340-359.

Bouchat J. — Documentation iconographique de pathologie oculaire, Fiche n° 165, Chauvin-Blache, Aubenas (Ardèche), 1970.

Deodati F., Bec P., Cuq G., Vergnes R. — Thésaurismose cornéenne par amiodarone (à propos de 13 observations). Soc. Ophtalmologie de Bordeaux et du Sud-Ouest, 19 octobre 1969. *Bull. Soc. Ophtal. Fr., 69,* 11, 967-973.

Deodati F., Bec P., Cuq G., Vergnes R. — Altérations cornéennes au cours du traitement par l'Amiodarone. *Rev. Méd. Toulouse,* 1970, *6,* 211-215.

Facquet J., Nivet M., Alhomme P., Raharison S., Grosgogeat Y. — Traitement de l'angine de poitrine par l'Amiodarone. *Presse Médicale,* 77e année, 1969, *190,* 725-726.

Fels. — *Thérapie* 1970, *25,* 434-435.

François J. — *Cornea verticillata. Bull. Soc. belge Ophtal.,* 1968, *150,* 656-669.

François P., Woillez, Carrouges. — Une nouvelle étiologie de névrite optique toxique. Soc. Opht. Paris. Réunion du 20 juin 1970. A paraître in *Bull. Soc. Opht. France,* 1970.

Gillibert-Raud A. — A propos de la scintigraphie oculaire. Quelques résultats. Thèse Bordeaux, 1969.

Haye C. — Discussion Communication Miller. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1969, *69,* 12, 1064.

Henkes H.E. — Oogafwijkingen ten gevolge van geneesmiddelengebruik. Ned. T. Geneesk., 1970, 114, 1140-1144.

Hudelo. — Discussion Communication Miller. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1969, *69,* 12, 1064.

Hudson A.-C. — A note on certain peculiar pigmentary markings in the cornea. *Roy Lond. Ophtal. Hosp. Rep.,* 1911, *18,* 198.

Joseph. — Cité par J. François.

Jury G. — Contribution à l'étude clinique de l'action de l'Amiodarone sur l'angor coronarien. Thèse Clermont-Ferrand, 1969.

Legrand J., Delorme R., Taglioni M., Ballereau L. — Les surcharges cornéennes au cours du traitement par Cordarone. Réunion Société d'Ophtalmologie de l'Ouest, Angers, 26 avril 1970. A paraître in *Bull. Soc. Ophtal.,* France, 1970.

Leyder. — L'atteinte cornéenne au cours du traitement par l'Amiodarone. Thèse Nancy, 1969.

MAGENDIE P. — A propos des accidents oculaires des antimalariques de synthèse. Thèse Bordeaux, n° 221, 1965.

MASSIN M. — Discussion Communication Miller. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1969, *69*, 12, 1062-1063.

MAWAS E. — Discussion Communication Miller. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1969, *69*, 12, 1064.

MILLER H.-A. — Kératopathie consécutive au traitement par Cordarone (chlorhydrate d'amiodarone). Société d'Ophtalmologie de Paris, 20 décembre 1969. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1969, *69*, 12, 1059-1065.

MOREAU P.-G., PICHON P. — Lésions cornéennes par Amiodarone. Société d'Ophtalmologie de Lyon, 15 février 1970. A paraître in *Bull. Soc. Ophtal.*, France, 1970.

NIVET M. — L'Amiodarone. Traitement nouveau de l'angor pectoris. *Semaine des Hôpitaux*, 1968, 44, 9, 551-554.

NIVET M. — *Sem. Thérap.*, 1968, 44, 551.

PERDRIEL G. — Discussion Communication Miller, *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1969, *69*, 12, 1064.

PERDRIEL G., CHEVALERAUD J. — Intérêt de l'association de l'E.O.G. et de l'E.R.G. dans certaines affections choriorétiniennes. Société d'Ophtalmologie de Paris. Réunion du 17 janvier 1970. *Bull. Soc. Ophtal.*, France, 1970, 70.1, 14-18.

PESME-ROCHET G. — Les complications oculaires de l'Ethambutol. Thèse Bordeaux, n° 67, 1970.

PEYRESBLANQUES J. — Kératopathie par Cordarone (thésaurismose cornéenne à l'amiodarone). Société d'Ophtalmologie de Bordeaux et du Sud-Ouest, 19 octobre 1969. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, *69*, 11, 973-977.

REYMOND C. — Intérêt de l'Amiodarone dans le traitement symptomatique de l'insuffisance coronaire en clientèle. (A propos de 40 observations.) *Thérapie*, 1970, *25*, 323-329.

ROUX. — *Thérapie*, 1970, *25*, 431-432.

SAFI N. — Utilisation des indications nucléaires pour la détection des tumeurs endo-oculaires. Thèse Bordeaux, 1969.

Saraux H., Cavicchi L. — Névrite optique par Amoproxan. Soc. Opht. Paris. Réunion du 20 juin 1970. A paraître in *Bull. Soc. Ophtal.*, France, 1970.

Stahli J. — Uber den Fleischerschen Ring beim Keratokonus und eine neue typische Epithelpigmentation der normalen Kornea. *Klin. Mbl. Augenheilk*, 1918, *60*, 721-741.

Thilges V. — Le Cordarone cause de microdépôts de l'épithélium cornéens semblables à ceux de l'intoxication chloroquinique. *Ann. Oculist.*, Paris, 1970, *203*, 2, 151-157.

Toussaint D., Pohl S. — Aspect histologique et ultrastructure des dépôts cornéens dus au chlorhydrate d'Amiodarone. Société belge d'Ophtalmologie, 30 novembre 1969. A paraître in *Bull. Soc. Belge Ophtal.*

Vérin Ph. — Discussion Communication Miller. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1969, *69*, 12, 1063-1064.

Vérin Ph. — Incidences ophtalmologiques du traitement par Cordarone (Conférence faite à Mulhouse, le 11 décembre 1969). A paraître in *Bordeaux Médical*, 1970.

Vérin Ph. — Surveillance ophtalmologique des malades sous Cordarone. Soc. du Nord, réunion du 14 décembre 1969, Lille. A paraître, in *Bull. Soc. Opht. Fr.*, 1970.

Vérin Ph. — Discussion Communication Perdriel G., Chevaleraud J. Société d'Ophtalmologie de Paris. Réunion du 17 janvier 1970. A paraître, in *Bull. Soc. Ophtal.*, France, 1970.

Vérin Ph. — *Thérapie*, 1970, *25*, 434.

Vérin Ph. — Discussion Communication Legrand J. & Coll. Réunion Société d'Ophtalmologie de l'Ouest. Angers, 26 avril 1970. 1970. *Bull. Soc. Ophtal.*, France, 1970. 70.1.

Vérin Ph., Blanquet P., Moretti J.-L., Safi N. — Applications ophtalmologiques de nouveaux vecteurs radio-actifs. Société de Lyon, 26 octobre 1969. *Bull. Soc. Opht. France*, 1970, 2, 279-283.

Vérin Ph., Peyresblanques J. — Conduite à tenir pour l'ophtalmologiste devant des malades soumis au traitement par le chlorhydrate d'Amiodarone (Cordarone). Société d'Ophtalmologie de Lyon, 15 février 1970. A paraître, in *Bull. Soc. Ophtal.*, 1970.

Vérin Ph., Blanquet P., Safi N., Moretti J.-L. — Nouvelles applications des isotopes dans le diagnostic ophtalmologique. Société de Paris, 20 juin 1970. A paraître, in *Bull. Soc. Opht.*, France, 1970.

Watillon M., Lavergne G. et Weekers J.-Fr. — Lésions cornéennes au cours du traitement par le Cordarone (chlorhydrate d'amiodarone). *Bull. Soc. belge Ophtal.*, 1968, *150*, 715-726.

Yperman Jehan. — La chirurgie de Maître Jehan Yperman. Trad. par le Docteur De Mets, *Ed. Hippocrate*, Paris, 7, rue des Grands-Degrés, 1936.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce Serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu ;
Le Président du Jury,
E. BESSIÈRE.

Vu;
Le Doyen
H. BRICAUD

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 5 Octobre 1970
Le Recteur,
J. BABIN.